



(12)

DEMANDE DE BREVET EUROPÉEN

(21) Numéro de dépôt: **82400025.1**

(22) Date de dépôt: **08.01.82**

(51) Int. Cl.³: **C 07 J 41/00**

C 07 J 43/00, C 07 J 51/00

C 07 J 63/00, C 07 J 71/00

A 61 K 31/565, A 61 K 31/57

A 61 K 31/58

(30) Priorité: **09.01.81 FR 8100272**

(43) Date de publication de la demande:
04.08.82 Bulletin 82/31

(84) Etats contractants désignés:
AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

(71) Demandeur: **ROUSSEL-UCLAF**
35, boulevard des Invalides
F-75007 Paris(FR)

(72) Inventeur: **Teutsch, Jean Georges**
Résidence Lavoisier Bât. 33, rue Lavoisier
F-93500 Pantin(FR)

(72) Inventeur: **Costerousse, Germain**
10, rue des Réservoirs
F-94410 Saint Maurice(FR)

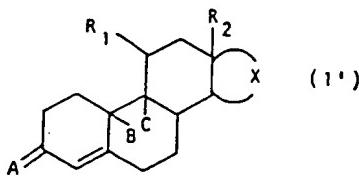
(72) Inventeur: **Philibert, Daniel**
16, rue Chevalier
F-94210 La Varenne Saint Hilaire(FR)

(72) Inventeur: **Deraert, Roger**
23, Allée Jean-Baptiste Clément
F-93320 Pavillons Sous Bois(FR)

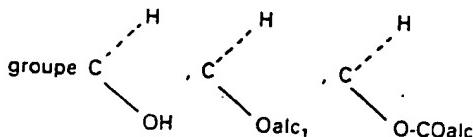
(74) Mandataire: **Bourguoin, André et al,**
ROUSSEL-UCLAF 111, route de Noisy Boite postale no 9
F-93230 Romainville(FR)

(54) Nouveaux dérivés stéroïdes substitués en 11beta, procédé et intermédiaires de préparation, leur application comme médicament et les compositions les renfermant.

(57) L'invention concerne les composés (I'):



où R₁ est un radical organique (1-18c), contenant un azote, un phosphore ou un silicium, R₂ un radical hydrocarboné (1-8c), X le reste d'un cycle pentagonal ou hexagonal éventuellement substitué et insaturé C=A un groupe oxo libre ou bloqué ou un



C=N-OH, C=N-Oalc₃ ou CH₂

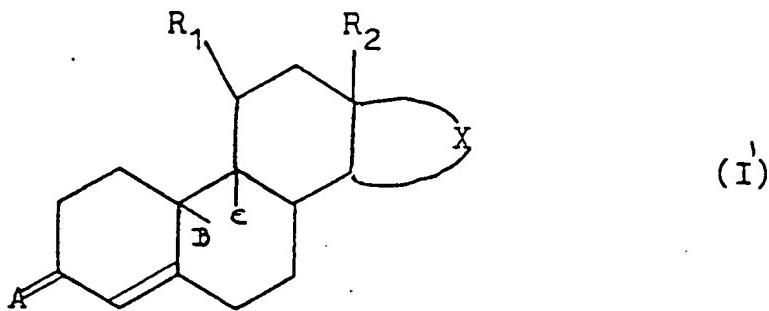
(alc₁, alc₂, alc₃ = alcoyle (1-8c) ou aralcoyle (7-15c)) et B et C forment une double liaison ou un pont époxycide.

L'invention concerne également le procédé et les intermédiaires de préparation des composés (I'), leur application comme médicaments, notamment antiglucocorticoïdes et les compositions les renfermant.

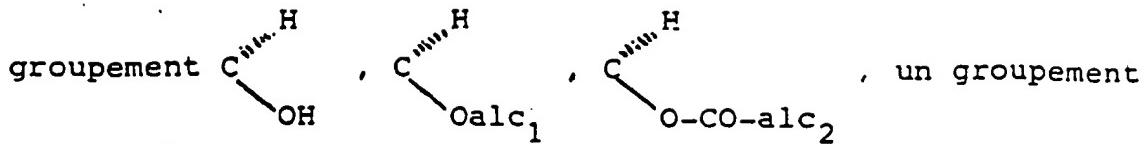
Nouveaux dérivés stéroïdes substitués en 11 β , procédé et intermédiaires de préparation, leur application comme médicament et les compositions les renfermant.

La présente invention concerne de nouveaux composés 19-nor stéroïdes ou 19-nor D-homostéroïdes substitués en position 11 β , leur procédé de préparation, leur application comme médicaments, les compositions les renfermant et les nouveaux intermédiaires obtenus.

L'invention a pour objet les composés de formule (I)



dans laquelle R₁ représente un radical organique renfermant de 1 à 18 atomes de carbone, contenant au moins un atome d'azote, de phosphore ou de silicium, l'atome immédiatement adjacent au carbone en 11 étant un atome de carbone, R₂ représente un radical hydrocarboné renfermant de 1 à 8 atomes de carbone, X représente le reste d'un cycle pentagonal ou hexagonal éventuellement substitué et éventuellement porteur d'insaturation, le groupement C = A en position 3 représente un groupement oxo, libre ou bloqué sous forme de cétal, un



C=NOH , un groupement C=NO-alc_3 ou un groupement CH_2 , alc_1 , alc_2 et alc_3 représentant un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone ou un groupement aralkyle renfermant de 7 à 15 atomes de carbone et B et C forment ensemble une double liaison ou un pont époxyde.

R_2 représente de préférence un radical alkyle saturé, linéaire ou ramifié, renfermant de 1 à 4 atomes de carbone, par exemple un radical méthyle, éthyle, n-propyle ou butyle.

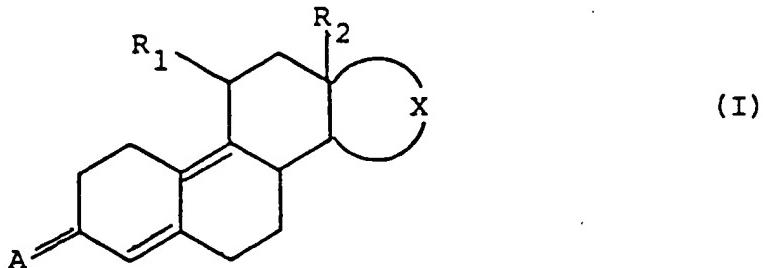
10 Lorsque alc_1 , alc_2 ou alc_3 représente un radical alkyle, il s'agit de préférence du radical méthyle, éthyle, n-propyle ou isopropyle.

Lorsque alc_1 , alc_2 ou alc_3 représente un radical aralkyle, il s'agit de préférence du radical benzyle.

15 X représente de préférence le reste d'un cycle pentagonal éventuellement substitué.

L'invention s'étend naturellement aux sels d'addition avec les acides des composés de formule (I), comme par exemple les sels formés avec les acides chlorhydrique, bromhydrique, nitrique, sulfurique, phosphorique, acétique, formique, propionique, benzoïque, maléique, fumarique, succinique, tartrique, citrique, oxalique, glyoxylique, aspartique, alcane sulfoniques tels que les acides méthane ou éthane sulfoniques, arylsulfoniques, tels que les acides benzène ou paratoluène sulfoniques et arylcarboxyliques.

25 L'invention a notamment pour objet les composés de formule (I'), telle que définie précédemment, répondant à la formule (I) :



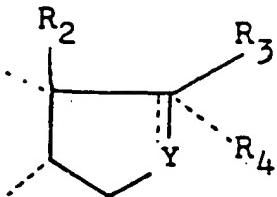
dans laquelle R_1 , R_2 , X et A sont définis comme précédemment.

30 L'invention a plus particulièrement pour objet les composés de formule (I), pour lesquels R_2 représente un radical méthyle.

L'invention a tout spécialement pour objet les compo-

0057115

sés de formule (I), pour lesquels X représente le reste d'un cycle de formule :



dans lequel R_2 conserve la même signification que précédemment,
5 le trait pointillé en 16-17 symbolise la présence éventuelle

d'une double liaison, Y représente un radical - $\begin{cases} R_5 \\ R_6 \end{cases}_n$ - dans lequel

n représente le nombre 1 ou 2, R_5 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone, un radical alkényle ou alkynyle renfermant de 2 à 8

10 atomes de carbone, un radical aryle renfermant de 6 à 14 atomes de carbone ou un radical aralkyle renfermant de 7 à 15 atomes de carbone, R_6 , identique ou différent de R_5 , peut prendre l'une des valeurs indiquées pour R_5 et peut également représenter un radical hydroxyle, R_3 et R_4 , identiques

15 ou différents, représentent soit un atome d'hydrogène, soit un radical OH, Oalc₄, O-CO-alc₅, alc₄ et alc₅ représentant un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone ou aralkyle renfermant de 7 à 15 atomes de carbone, soit un radical alkényle ou alkynyle renfermant de 2 à 8 atomes de carbone, soit un radi-

20 cal $\begin{array}{c} \text{O} \\ | \\ -\text{C}-\text{CH}_2\text{OH} \end{array}$, soit un radical $-\text{COCH}_2\text{OCOalc}_6$, dans lequel alc₆ représente un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone éventuellement substitué ou un radical aralkyle renfermant de 7 à 15 atomes de carbone, soit un radical CO-CO₂H ou CO-CO₂alc₇, dans lequel alc₇ représente un radical alkyle renfer-

25 mant de 1 à 8 atomes de carbone, soit un radical $\begin{array}{c} \text{H} \\ | \\ -\text{C}=\text{O} \end{array}$, soit un

radical $\begin{array}{c} \text{NHalc}_8 \\ | \\ -\text{C}=\text{O} \end{array}$, dans lequel alc₈ représente un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone ou un radical aralkyle renfermant de 7 à 15 atomes de carbone, soit un radical $-\text{C}\equiv\text{N}$,

soit R_3 et R_4 forment ensemble un radical $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{HC-O } z_1 \\ | \\ -\text{C- } z_2 \end{array}$ dans lequel z_1

représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical acyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone et R_2 un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone.

R_5 est de préférence différent de R_6 .

- 5 Lorsqu' R_5 ou R_6 représente un radical alkyle, il s'agit de préférence du radical méthyle ou éthyle.

Lorsque R_5 ou R_6 représente un radical alkényle, il s'agit de préférence du radical vinyle, isopropényle ou allyle.

- 10 Lorsque R_5 ou R_6 représente un radical alkynyle, il s'agit de préférence du radical éthynyle ou propynyle.

Lorsque R_5 ou R_6 représente un radical aryle ou aralkyle, il s'agit de préférence du radical phényle ou benzyle.

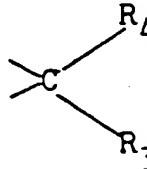
- 15 Lorsque R_3 ou R_4 représente un radical $Oalc_4$ ou $OCOalc_5$, alc_4 et alc_5 représentent de préférence un radical méthyle, éthyle, n-propyle, butyle, pentyle, hexyle ou benzyle.

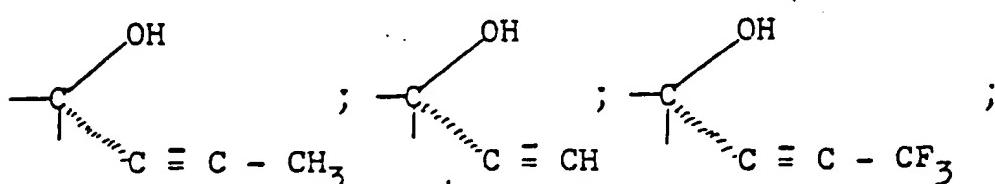
- 20 Lorsque R_3 ou R_4 représente un radical alkényle, il s'agit de préférence du radical vinyle, isopropényle, allyle ou 2-méthylallyle.

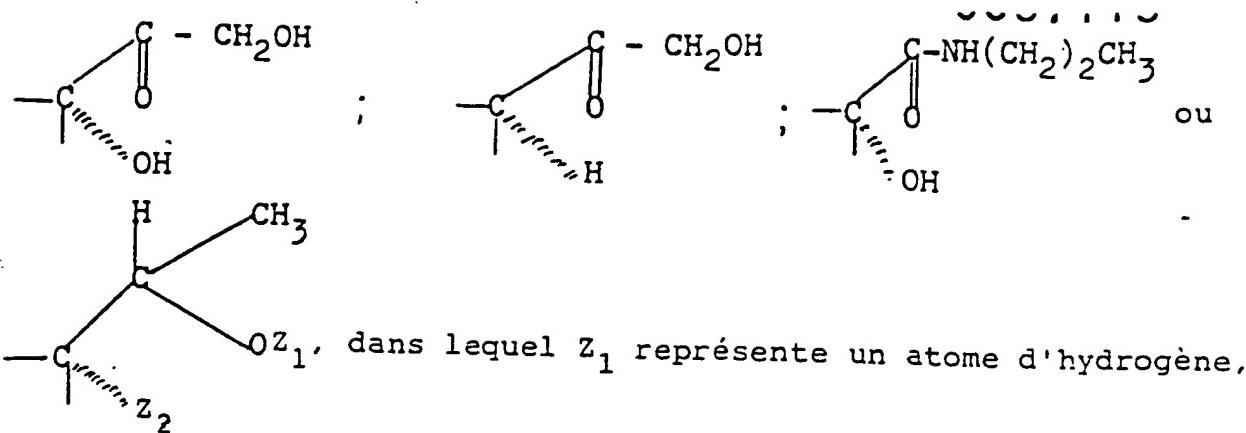
- 25 Lorsque R_3 ou R_4 représente un radical alkynyle, il s'agit de préférence du radical $-C\equiv CH$, ou $-C\equiv C-alc_9$, alc_9 représentant de préférence un radical méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, isopropényle, butyle, benzyle ou trifluorométhyle.

Alc_6 , alc_7 et alc_8 représentent de préférence une des valeurs préférentielles de alc_4 ou alc_5 .

- Les composés préférés sont ceux pour lesquels les radicaux R_3 et R_4 sont différents sauf dans le cas où R_3 et $30 R_4$ représentent chacun un atome d'hydrogène.

Parmi les valeurs préférées du radical  , on peut citer les radicaux :





un radical alkyle renfermant 1 à 8 atomes de carbone ou un radical acyl renfermant de 2 à 8 atomes de carbone, par exemple un radical acétyloxy ou benzoyl et Z_2 représente un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone, par exemple un radical méthyle.

L'invention a notamment pour objet les composés de formule (I') pour lesquels le cycle D ne porte pas d'insaturation éthylenique, R₅ et R₆ représentent un atome d'hydrogène et n est égal à 1, ainsi que les composés pour lesquels C=A représentent un groupement oxo.

L'invention a plus particulièrement pour objet les composés de formule (I') pour lesquels R₁ représente un radical hydrocarboné renfermant de 1 à 18 atomes de carbone et contenant au moins un atome d'azote.

Parmi ces composés, on peut citer tout spécialement les composés pour lesquels R₁ représente un radical alkyle primaire, secondaire ou tertiaire, renfermant de 1 à 8 atomes de carbone, comportant un ou plusieurs hétéroatomes choisis dans le groupe constitué par l'oxygène, l'azote et le soufre, dont au moins un atome d'azote, ou substitué par un hétérocycle renfermant au moins un atome d'azote.

Par radical alkyle, on entend de préférence, les radicaux méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, butyle, iso-butyle, terbutyle, pentyle, hexyle, cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle ou cyclohexyle.

Par hétérocycle renfermant au moins un atome d'azote, on peut citer les radicaux 3,4-ou 2-pyridyle, les radicaux thiazolylique ou pipéridinyle.

On peut également citer comme composés préférés de l'invention, les composés pour lesquels R₁ représente un radical hétérocyclique comportant au moins un atome d'azote, éventuellement

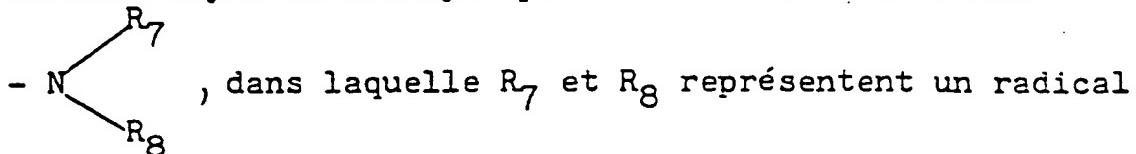
0057115

substitué par un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes
d carbone.

Par radical hétérocyclique, on entend de préférence
l'un des radicaux mentionnés ci-dessus.

5 Lorsque R₁ représente un radical hétérocyclique compor-
tant au moins un atome d'azote, substitué par un radical
alkyle, il s'agit le plus souvent d'un hétérocycle substitué
par un radical méthyle, éthyle ou n-propyle.

10 Parmi les composés préférés de l'invention, on peut
citer également les composés, pour lesquels R₁ représente un
radical aryle ou aralkyle portant une fonction amine



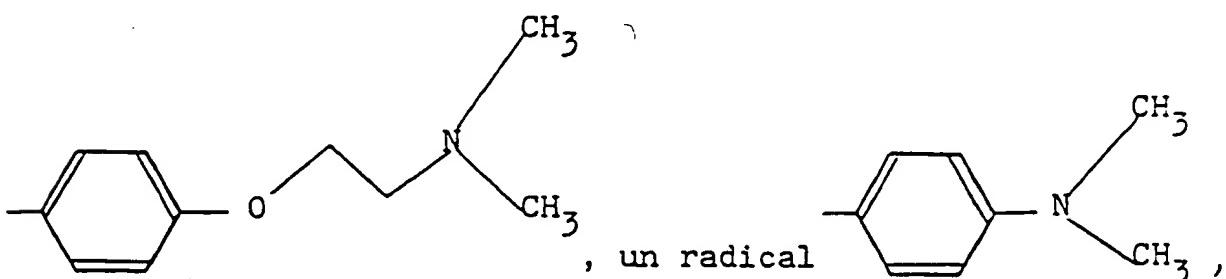
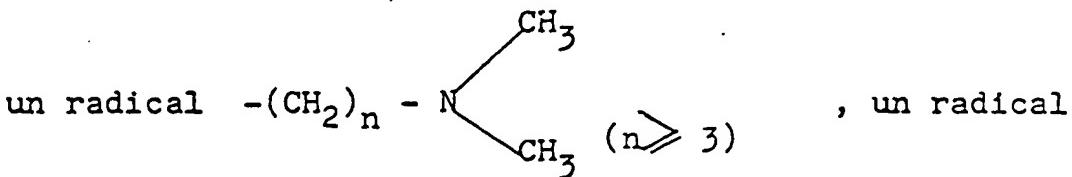
15 alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone, ou un radical
alkyle primaire, secondaire ou tertiaire renfermant de 1 à
8 atomes de carbone, comportant un ou plusieurs hétéro-
atomes choisis dans le groupe constitué par l'oxygène, l'azote
et le soufre, dont au moins un atome d'azote, ou substitué par
un hétérocycle comportant au moins un atome d'azote.

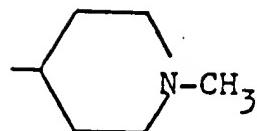
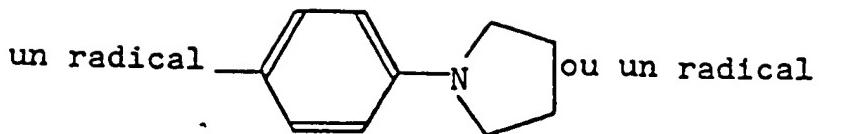
Par radical alkyle, on entend de préférence l'un des radi-
20 caux mentionnés ci-dessus.

Par radical aryle ou aralkyle, on entend de préférence le
radical phényle ou benzyle.

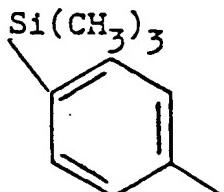
Par radical hétérocyclique, on entend de préférence
l'un des radicaux hétérocycliques mentionnés ci-dessus.

25 L'invention a tout spécialement pour objet les compo-
sés pour lesquels R₁ représente un radical 2,3 ou 4-pyridyle,





L'invention a également en particulier pour objet les composés pour lesquels R_1 représente un radical



5 Parmi les composés de l'invention, on peut encore citer les composés dans lesquels R_1 comporte un atome d'azote oxydé, ainsi que ceux dans lesquels B et C forment ensemble un pont époxy.

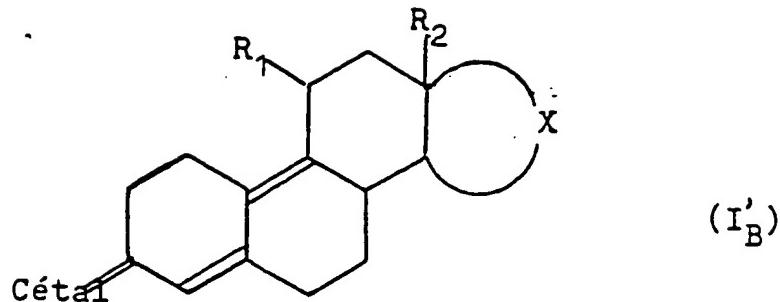
Parmi les composés préférés de l'invention, on peut tout naturellement citer les composés dont la préparation est donnée 10 plus loin dans la partie expérimentale et notamment les composés des exemples 1, 3, 4, 8, 10, 11, 12, 14, 16, 17, 20, 22, 28 et 29.

Les composés de formule (I') ainsi que leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables sont des produits particulièrement intéressants du point de vue pharmacologique; 15 ils possèdent en particulier une remarquable activité antigluco-corticoïde comme le montrent les résultats des tests joints en annexe.

L'étude des produits sur les récepteurs hormonaux a permis de mettre en évidence des activités progestomimétiques 20 ou anti-progestomimétiques, androgènes ou anti-androgènes.

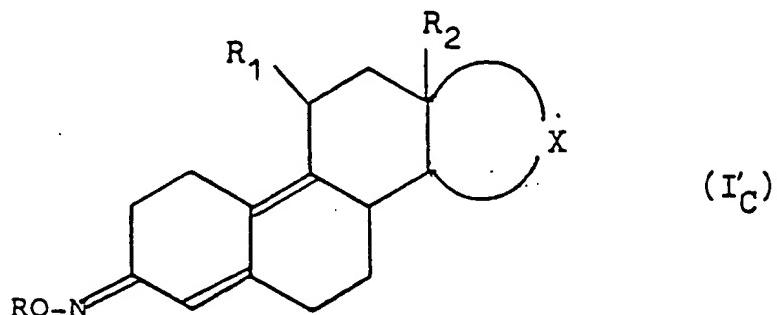
Les composés de formule (I') ainsi que leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables peuvent donc être utilisés comme médicaments pour lutter principalement contre les effets secondaires des glucocorticoïdes; ils permettent de lutter 25 également contre les troubles dus à une hypersécrétion de glucocorticoïdes et notamment contre le vieillissement en général et plus particulièrement contre l'hypertension, l'athérosclérose, l'ostéoporose, le diabète, l'obésité ainsi que la dépression de l'immunité et l'insomnie.

30 Les composés de formule (I'), ainsi que leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables, qui possè-



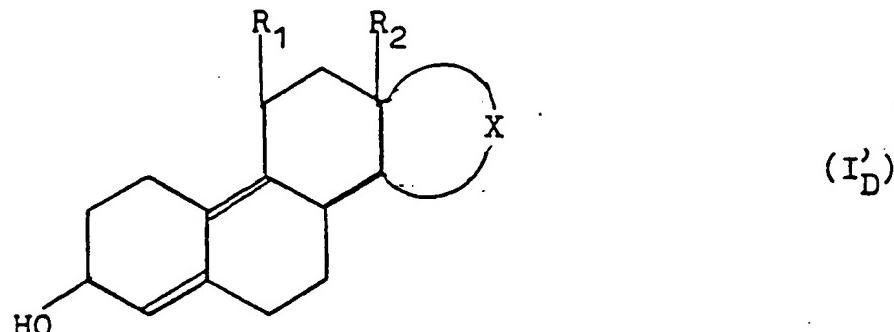
soit à l'action de l'hydroxylamine NH_2OH libre, ou bloquée sous forme $\text{NH}_2\text{-O-alc}_3$. dans laquelle alc_3 conserve sa signification précédente, pour obtenir le composé de formule (I'_C)

5

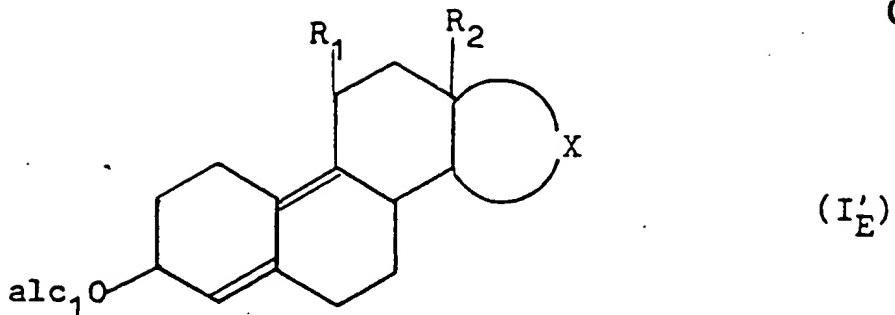


dans laquelle R représente un atome d'hydrogène ou un groupement alc_3 .

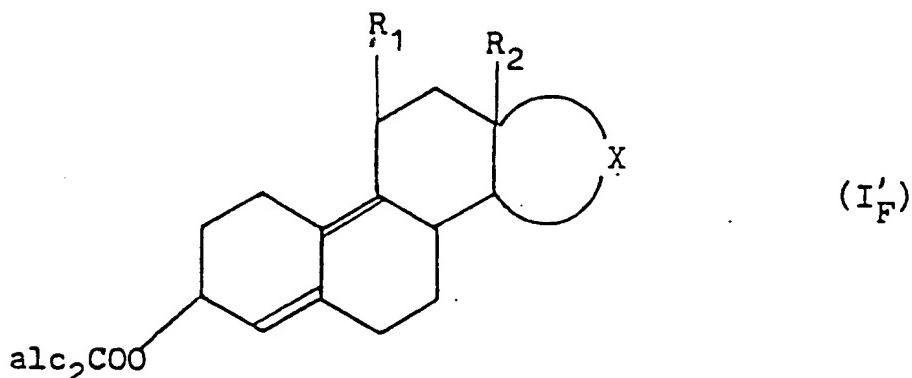
soit à l'action d'un agent de réduction capable de réduire sélectivement la fonction cétone en 3, pour obtenir le composé de 10 formule (I'_D)



que l'on soumet, le cas échéant, ou bien à l'action d'un agent d'éthérification susceptible d'introduire le radical alc_1 , pour obtenir un composé de formule (I'_E)

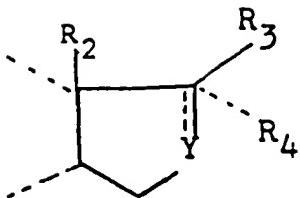


ou bien à l'action d'un agent d'estérification susceptible d'introduire le groupement CO alc₂ dans lequel alc₂ conserve la signification précédente, pour obtenir un composé de formule 5 (I'_F)



ou, composé de formule (I'_A), que l'on transforme, le cas échéant, selon les méthodes connues, en dérivé pour lequel C=A représente un groupement CH₂ et, composé de formule (I'_A), (I'_B), (I'_C), 10 (I'_D), (I'_E) ou (I'_F) que, le cas échéant, l'on soumet à l'action d'un acide pour obtenir un sel, ou à l'action d'un agent d'oxydation, pour obtenir soit, si le radical R₁ comporte un atome d'azote, un dérivé comportant en 11β un radical dont l'atome d'azote est oxydé et dans lequel les radicaux B et C forment éventuellement un pont époxyde, soit, si le radical R₁ ne comporte pas d'atome d'azote, un dérivé dans lequel les radicaux B et C forment un pont époxyde, et, composé dans lequel à la fois le radical R₁ comporte un atome d'azote oxydé et B et C forment ensemble un pont époxyde que, le cas échéant, l'on réduit sélectivement au niveau de l'atome d'azote oxydé contenu dans le radical R₁ et que, le cas échéant, l'on soumet à l'action d'un acide pour obtenir un sel.

L'invention a plus particulièrement pour objet un procédé de préparation tel que défini précédemment, des produits de formule (I') pour lesquels X représente le reste d'un cycle de formule :



dans lequel R₂, R₃, R₄, Y et le trait pointillé en 16-17 sont définis comme précédemment.

Dans un mode de réalisation préféré du procédé,

5 l'agent de déshydratation capable de libérer la fonction cétone est une résine sulfonique (forme acide), par exemple, une résine sulfonique du commerce à support de polystyrène ou à support de polymère styrène/divinylbenzène; mais on peut également utiliser un acide minéral tel que l'acide

10 chlorhydrique ou l'acide sulfurique dans un alcool inférieur ou l'acide perchlorique dans l'acide acétique, ou un acide sulfonique comme l'acide paratoluène sulfonique.

L'agent de cétalisation est de préférence un alcool ou un dialcool en présence d'un acide organique, comme par

15 exemple l'acide oxalique ou l'acide paratoluènesulfonique.

L'agent de réduction de la fonction cétone est de préférence un _____ hydrure de métal alcalin. (Voir à ce sujet l'article de E R Walkis dans Chemical Society Reviews 1976, Vol. 5, n°1, page 23.)

20 L'agent d'éthérification est de préférence un halogénure d'alcoyle en présence d'une base.

L'agent d'estérification est de préférence un dérivé d'acide carboxylique, par exemple un chlorure ou un anhydride, en présence d'une base telle que la pyridine.

25 Il va de soi que lorsque l'un des radicaux R₃ ou R₄ des produits de formule (I') obtenus précédemment représente un radical OH, on peut soumettre ledit radical OH de ces produits de formule (I'), à l'action d'un agent d'éthérification ou d'estérification.

30 Cet agent d'éthérification ou d'estérification est de préférence l'un de ceux qui ont été mentionnés ci-dessus.

Lorsque R₃ ou R₄ représentent un radical acyloxy en 17, on peut éventuellement saponifier ce groupement acyloxy. L'agent de saponification utilisé est de préférence une base comme la soude,

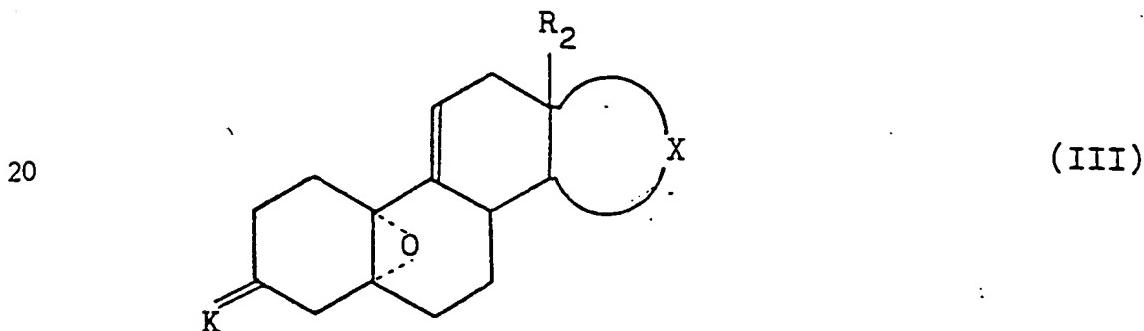
35 la potasse, l'amidure de potassium ou le terbutylate de potassium, la réaction de saponification étant réalisée de préférence

au sein d'un alcool inférieur comme le méthanol ou l'éthanol, il peut être également l'acétylure de lithium dans l'éthylène diamine.

L'agent d'oxydation est de préférence un peracide comme
 5 l'acide métachloroperbenzoïque, l'acide paracétique ou l'acide perphthalique ou encore l'eau oxygénée seule ou en présence d'hexachloro ou d'hexafluoroacétone. Lorsque l'on désire obtenir un composé dans lequel seul l'atome d'azote du radical R_1 est oxydé, on utilise un équivalent d'agent d'oxydation. Lorsque
 10 l'on désire obtenir un composé dans lequel, en outre, B et C forment un pont époxyde, on utilise deux équivalents d'agent d'oxydation.

L'agent de réduction sélectif de la fonction N-oxyde est de préférence la triphénylphosphine et l'on peut opérer par exemple au sein de l'acide acétique.

L'invention a également pour objet un procédé de préparation tel que défini précédemment, caractérisé en ce que le produit de départ de formule (II) est préparé en soumettant un composé de formule (III) :



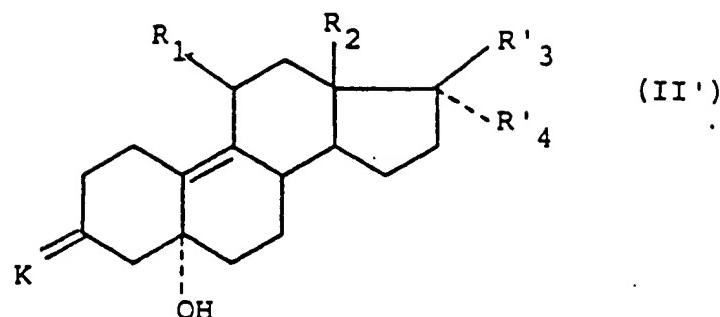
à l'action d'un composé choisi dans le groupe constitué par les composés de formule $(R_1)_2 \text{Cu Li}$, de formule $R_1\text{Mg Hal}$ et de formule $R_1\text{Li}$, dans laquelle R_1 conserve la même signification que précédemment et Hal représente un atome d'halogène le cas
 25 échéant en présence d'halogénure cuivreux pour obtenir le composé de formule (II) correspondant.

Dans un mode de réalisation préféré du procédé de l'invention :

- la réaction a lieu à la température ambiante,
- 30 - on soumet le composé de formule (III) à l'action d'un composé de formule $R_1\text{Mg Hal}$ en présence de sels cuivreux.

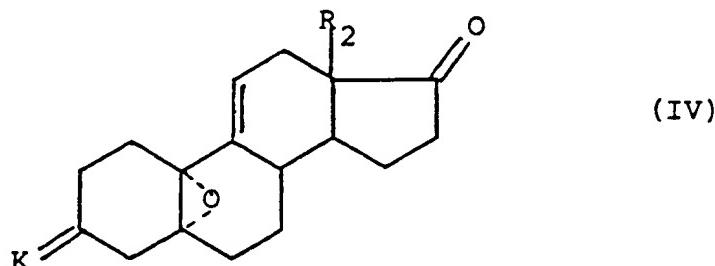
L'invention a également pour objet un procédé de préparation tel que défini précédemment, caractérisé en ce que le produit de

départ, répondant à la formule (II') :

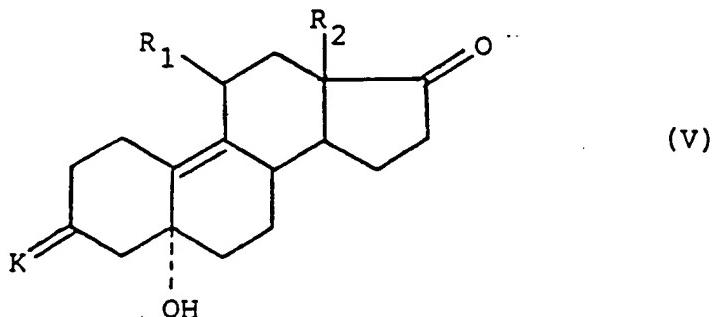


5 dans lequel R_1 , R_2 et K sont définis comme précédemment, R'_3 représente un radical hydroxy ou un radical OR_c dans lequel R_c présente le reste alc_4 d'un groupement éther ou $COalc_5$ d'un groupement ester, alc_4 et alc_5 étant définis comme précédemment et R'_4 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkényle ou alkynyle comportant de 2 à 8 atomes de carbone, est préparé en soumettant un composé de formule (IV) :

10



à l'action d'un composé choisi dans le groupe constitué par les composés de formule $(R_1)_2 Cu Li$, de formule $R_1 MgHal$ et de formule $R_1 Li$, dans laquelle R_1 et Hal sont définis comme précédemment, le cas échéant en présence d'halogénure cuivreux, pour obtenir 15 le composé de formule (V) :



que l'on soumet soit à l'action d'un agent de réduction, pour obtenir le composé 17-hydroxy correspondant, soit à l'action d'un magnésien approprié, pour obtenir le composé 17β -hydroxy

17 α -substitué correspondant, soit à l'action d'un dérivé organométallique tel qu'un lithien ou un dérivé de potassium, pour obtenir le composé 17 β -hydroxy 17 α -substitué correspondant, soit a) à l'action d'un agent de cyanuration, pour obtenir le 5 composé 17 β -cyano 17 α -hydroxy correspondant, dont on protège la fonction hydroxy, puis b) à l'action d'un dérivé organométallique tel que décrit précédemment, pour obtenir le composé 17 β -hydroxy 17 α -substitué correspondant, et que, le cas échéant, l'on soumet l'un ou l'autre des composés 17-hydroxy obtenus ci-dessus, à l'action d'un agent d'estérification ou d'éthérification, et que, le cas échéant, l'on soumet l'un ou l'autre des 10 composés 17-substitués obtenus ci-dessus, dans lesquels le substituant en 17 comporte une triple liaison, à l'action d'un agent de réduction, pour obtenir l'éthylénique correspondant.

15 Dans un mode de réalisation préféré du procédé de l'invention, la réaction du composé (IV) avec le composé R_1 Mg Hal, $(R_1)_2$ Cu Li ou R_1 Li est effectuée dans les conditions déjà décrites précédemment.

20 Les différents réactifs que l'on fait réagir sur le composé de formule (V) sont bien connus dans la chimie des stéroïdes. La partie expérimentale ci-après, décrit quelques unes des réactions avec le composé de formule (V).

25 Les composés de formule (II) ainsi que les composés de formule (V) sont des produits chimiques nouveaux et l'invention a pour objet les composés de formule (II) ainsi que les composés de formule (V), à titre de produits chimiques nouveaux.

L'invention a plus particulièrement pour objet à titre de produits chimiques nouveaux :

- le 11 β -/4-(triméthylsilyl) phényl/ 3,3-/1,2-éthane diyl bis (oxy)/17 α -(prop-1-ynyl) estr-9-èn 5 α ,17 β -diol,
- le 11 β -/(4-pyridyl) 3,3-/1,2-éthane diyl bis (oxy)/ 17 α -(prop-1-ynyl) estr-9-èn 5 α ,17 β -diol,
- le 11 β -/3-(N,N-diméthylamino) propyl/ 3,3-/1,2-éthane diyl bis (oxy)/ 17 α -(prop-1-ynyl) estr-9-èn 5 α ,17 β -diol,
- le 11 β -/(4-diméthylaminophényl) 3,3-/1,2-éthane diyl bis (oxy)/ 17 α -(prop-1-ynyl) estr-9-èn 5 α ,17 β -diol,
- le 3,3-/éthane diyl bis (oxy)/ 11 β -/4-(N,N-diméthylaminoéthyl-oxy) phényl/ 17 α -(prop-1-ynyl) estr-9-èn 5 α ,17 β -diol,
- le 21-chloro 3,3-/1,2-éthane diyl bis (oxy)/ 11 β -/(4-diméthylaminophényl) (17 α) 19-nor pregn-9-èn-20-yn 5 α ,17 β -diol,

- le 11β -(4-diméthylaminophényl) 3,3-/1,2-éthane diyl bis (oxy)/
 17α -(prop-2-ynyl) estr-9-èn $5\alpha,17\beta$ -diol.

L'invention a naturellement plus particulièrement pour objet les composés de formule (II) et (V), notamment les produits 5 de formule (II) et (V) préparés dans la partie expérimentale, à titre de produits intermédiaires nouveaux nécessaires à la mise en œuvre du procédé de l'invention.

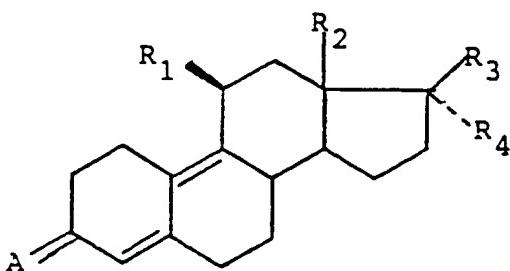
Les composés de formule (III) et notamment, parmi ceux-ci, les composés de formule (IV), utilisés pour préparer les composés 10 de formule (II) ou (V) sont des produits connus d'une façon générale, qui peuvent être préparés en soumettant les composés $\Delta 5(10)$, 9(11) correspondants à l'action d'un agent d'époxydation sélectif de la double liaison 5(10). C'est ainsi que l'on peut soumettre les composés $\Delta 5(10)$ 9(11) par exemple à l'action de 15 l'eau oxygénée utilisée en présence d'hexachloroacétone ou d'hexafluoroacétone, selon le procédé décrit et revendiqué dans le brevet français 2 423 486. Le 3,3-/1,2-éthane diyl bis (oxy)/
 17α -/1-propynyl) estr-9 (11)-èn $5\alpha,10\alpha$ -époxy 17β -ol est un produit non décrit, dont la préparation est donnée plus loin dans 20 la partie expérimentale.

L'invention a donc également pour objet ce produit.
à titre de produit chimique nouveau et plus particulièrement
à titre de produit intermédiaire nécessaire à la mise en œuvre du procédé de l'invention.

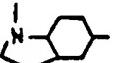
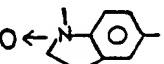
25 En plus des produits décrits dans les exemples qui illustrent l'invention sans toutefois la limiter, les produits suivants constituent des produits pouvant être obtenus dans le cadre de la présente invention.

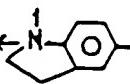
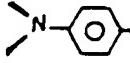
A) Les produits de formule :

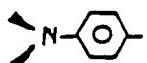
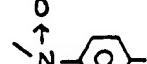
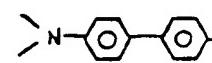
30

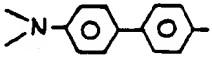


dans laquelle les substituants A, R₁, R₂, R₃ et R₄ ont les significations suivantes. (Le sigle " " signifie que le substituant est le même que celui qui précède).

A	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
O		CH ₂ CH ₃	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH ₃
"	"	"	"	-CH ₂ -C≡C-H
"	"	CH ₃	$\begin{matrix} \text{-C}-\text{CH}_2\text{OH} \\ \parallel \\ \text{O} \end{matrix}$	-H
"	"	"	"	-OH
"	"	"	$\begin{matrix} \text{-C}-\text{CH}_3 \\ \parallel \\ \text{O} \end{matrix}$	-H
HO-N= (E)	"	"	-OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH ₃
"	"	"	"	-C≡C-CH ₂ CH ₃
"	"	"	"	-CH ₂ -C≡C-H
"	"	"	-C≡C-H	-OH
"	"	"	$\begin{matrix} \text{-C}-\text{CH}_2\text{OH} \\ \parallel \\ \text{O} \end{matrix}$	H
HO-N= (Z)	"	"	"	"
"	"	"	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH ₃
"	"	"	"	-C≡C-CH ₂ CH ₃
"	"	"	"	-CH ₂ -C≡C-H
"	"	"	-C≡C-H	-OH
O		"	"	"
"	"	"	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CF ₃
"	"	"	"	-C≡C-Cl
"	"	"	"	-C≡C-CH ₂ CH ₃
"	"	"	"	-CH ₂ -C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-SiMe ₃
"	"	"	$\begin{matrix} \text{-C}-\text{CH}_2\text{OH} \\ \parallel \\ \text{O} \end{matrix}$	-H

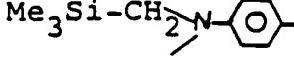
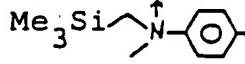
A	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
HO-N=(E)		CH ₃	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH ₃
"	"	"	"	-CH ₂ -C≡C-H
"	"	"	-C≡C-H	-OH
HO-N=(Z)	"	"	"	"
"	"	"	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH ₃
"	"	"	"	-CH ₂ -C≡C-H
O		"	"	-C≡C-CH ₂ CH ₃
"	"	"	"	-C≡C-CF ₃
"	"	"	-C≡C-SiMe ₃	-OH
"	"	"	$\begin{matrix} \text{C}-\text{CH}_2\text{OH} \\ \\ \text{O} \end{matrix}$	-H
"	"	"	"	-OH
"	"	"	$\begin{matrix} \text{C}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{O} \end{matrix}$	-H
"	"	-CH ₂ CH ₃	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH ₃
"	"	"	"	-C≡C-Cl
"	"	"	"	-C≡C-CH ₂ -CH ₃
"	"	"	"	-C≡C-SiMe ₃
"	"	"	"	-CH ₂ -C≡C-H
"	"	"	$\begin{matrix} \text{C}-\text{CH}_2\text{OH} \\ \\ \text{O} \end{matrix}$	-H
HO-N=(E)	"	CH ₃	-C≡C-H	-OH
"	"	"	$\begin{matrix} \text{C}-\text{CH}_2\text{OH} \\ \\ \text{O} \end{matrix}$	-H
"	"	"	OH	-CH ₂ -C≡C-H
HO-N=(Z)	"	"	"	"

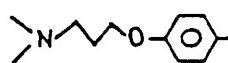
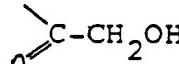
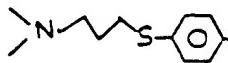
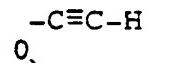
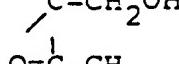
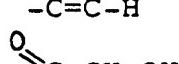
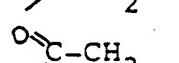
A	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
HO-N=(Z)		CH ₃	-C≡C-H	-OH
"	"	"	-C(=O)-CH ₂ OH	-H
O		"	"	"
"	"	"	-C≡C-H	-OH
"	"	"	OH	-CH ₂ -C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH ₂ CH ₃
"	"	"	"	-C≡C-CF ₃
"	"	"	"	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-SiMe ₃
HO-N=(E)	"	"	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH ₃
"	"	"	"	-C≡C-CH ₂ CH ₃
"	"	"	"	-C≡C-Cl
"	"	"	"	-C≡C-SiMe ₃
"	"	"	"	-CH ₂ -C≡C-H
"	"	"	-C≡C-H	-OH
HO-N=(Z)	"	"	"	"
"	"	"	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH ₃
"	"	"	"	-C≡C-CH ₂ -CH ₃
"	"	"	"	-C≡C-Cl
"	"	"	"	-C≡C-SiMe ₃
"	"	"	"	-CH ₂ -C≡C-H
O		"	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CF ₃
"	"	"	"	-C≡C-CH ₃
"	"	"	"	-C≡C-Cl

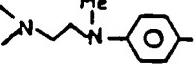
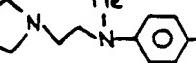
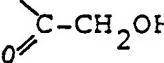
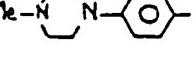
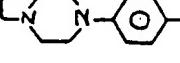
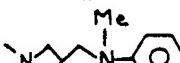
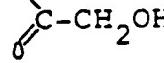
A	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
O	>N- 	CH ₃	OH	-CH ₂ -C≡C-H
"	"	"	"	-H
"	"	"	-C≡C-H	-OH
"	"	"	-C(=O)-CH ₂ OH	-H
"		"	"	"
"	"	"	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH ₃
"	"	"	"	-C≡C-Cl
"	"	"	"	-CH ₂ -C≡C-H
"	"	"	-C≡C-H	-OH
"		"	"	"
"	"	"	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CF ₃
"	"	"	"	-C≡C-CH ₃
"	"	"	"	-CH ₂ -C≡C-H
"		"	"	-H
"	"	"	"	-C≡C-H
"	"	"	"	-CH ₂ -C≡C-H
"	"	"	-C≡C-H	-OH
"	"	"		-H
"		"	"	"
"	"	"	-C≡C-H	-OH
"	"	"	-OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH ₃
"	"	"	"	-CH ₂ -C≡C-H
"		"	-OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH ₃

A	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
O		CH ₃	-OH	-CH ₂ -C≡C-H
"	"	"	-C≡C-H	-OH
"	"	"		-H
"		"	"	"
"	"	"	-C≡C-H	OH
"	"	"	OH	-C≡C-CF ₃
"	"	"	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-CH ₂ -CH=CH ₂
"	"	"	"	CH ₂ -C≡C-H
"	"	"	"	-CH ₂
"	"	"		-CH ₃
"	"	"	OH	-CH ₂ -CN
HO-N=(E)	"	"	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH ₃
"	"	"	"	-C≡C-CH ₂ CH ₃
"	"	"	"	-C≡C-Cl
"	"	"	"	-CH ₂ -C≡C-H
"	"	"	-C≡C-H	-OH
"	"	"		-H
HO-N=(Z)	"	"	"	"
"	"	"	-C≡C-H	-OH
"	"	"	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH ₃
"	"	"	"	-C≡C-CH ₂ -CH ₃
"	"	"	"	-C≡C-Cl
"	"	"	"	-CH ₂ -C≡C-H
O	"	CH ₂ CH ₃	"	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH ₃

A	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
O		CH ₂ CH ₃	OH	-CH ₂ -C≡C-H
"	"	"	"	-CH ₂ -CH=CH ₂
"	"	"		-CH ₃
"	"	"		-H
"	"	"		-OH
"		CH ₃	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH ₃
"	"	"	"	-C≡C-Cl
"	"	"	"	-C≡C-CH ₂ CH ₃
"	"	"	"	-CH ₂ -C≡C-H
"	"	"	"	-CH ₂ -CH=CH ₂
"	"	"		-OH
"	"	"		-H
"	"	"		-CH ₃
"	"	"		-H
"		"	"	"
"	"	"	"	-CH ₃
"	"	"		-H
"	"	"		-OH
"	"	"	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH ₃
"	"	"	"	-C≡C-Cl
"	"	"	"	-C≡C-CH ₂ CH ₃
"	"	"	"	-CH ₂ -C≡C-H
"	"	"	"	-CH ₂ -CH=CH ₂
"		"	"	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH ₃
"	"	"	"	-CH ₂ -C≡C-H

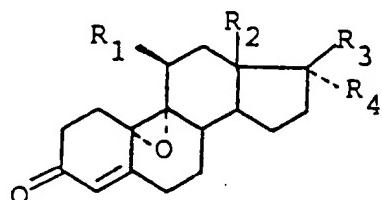
A	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
O Me ₃ Si-CH ₂ -N- 	CH ₃	"	-C≡C-H O=C-CH ₂ OH	-OH -H
"	"	"	OH	-C≡C-H
" Me ₃ Si- 	"	"	"	-C≡C-CH ₃
" "	"	"	"	-CH ₂ -C≡C-H
" "	"	"	-C≡C-H O=C-CH ₂ OH	-OH -H
" "	"	"	OH	-C≡C-CH ₃
" "	"	"	"	-CH ₂ -C≡C-H
" "	"	"	"	-C≡C-H
" "	"	"	"	-C≡C-CH ₃
" "	"	"	"	-C≡C-Cl
" "	"	"	"	-CH ₂ -C≡C-H
" "	"	"	-C≡C-H	-OH
" "	"	"	O=C-CH ₂ OH	-H
" "	"	"	"	"
" "	"	"	-C≡C-H	-OH
" "	"	"	-OH	-C≡C-H
" "	"	"	"	-C≡C-CH ₃
" "	"	"	"	-C≡C-Cl
" "	"	"	"	-CH ₂ -C≡C-H
" Me ₃ Si CH ₂ -	"	"	"	-C≡C-H
" "	"	"	"	-C≡C-CH ₃
" "	"	"	"	-CH ₂ -C≡C-H
" "	"	"	-C≡C-H	-OH
HO-N= (E)	"	"	"	"
"	"	"	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH ₃

A	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
HO-N=(E)	Me ₃ Si	CH ₂ -	CH ₃	-OH
HO-N=(Z)	"	"	"	-C≡C-H
"	"	"	"	-OH
"	"	"	"	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH ₃
"	"	"	"	-CH ₂ -C≡C-H
O		"	"	-C≡C-CH ₃
"	"	"		-H
"		"	"	"
"	"	"	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH ₃
"	"	"	"	-CH ₂ -C≡C-H
"	"	"	"	-CH ₂ -CH=CH ₂
"	"	"	"	-CH ₂ CN
"	"	"		-OH
"	"	"		-H
"	"	"	OH	-CH ₃
"		"	"	-H
"	"	"	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CF ₃
"	"	"	"	-C≡C-CH ₂ CH ₃
"	"	"	"	-C≡C-Cl
"	"	"	"	-CH ₂ -C≡C-H
"	"	"		-OH
"	"	"		-CH ₃
"	"	CH ₂ CH ₃	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH ₃
"	"	"	"	-CH ₂ -C≡C-H

A	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
O		CH ₂ CH ₃	-C≡C-H O-C-CH ₂ OH	-OH
"	"	"	"	-H
"		CH ₃	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH ₃
"	"	"	"	-CH ₂ -C≡C-H
"	"	"	-C≡C-H	-OH
"	"	"		-H
"		"	"	"
"	"	"	-C≡C-H	-OH
"	"	"	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-CH ₂ -C≡C-H
"	"	"	"	-CH ₂ -CH=CH ₂
"	"	"	"	-CH ₂ CN
"		"	"	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH ₃
"	"	"	"	-CH ₂ -C≡C-H
"	"	"	"	-CH ₂ -CH=CH ₂
"	"	"	"	-CH ₂ CN
"	"	"	-C≡C-H	-OH
"		"	-OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH ₃
"	"	"	"	-CH ₂ -C≡C-H
"	"	"	-C≡C-H	-OH
"		"		-H
"	"	"	"	"
"	"	"	-C≡C-H	OH
"	"	"	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH ₃

A	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
O		CH ₃	OH	-CH ₂ -C≡C-H
"	"	"	"	-H
"	"	"	"	-CH ₃
"		"	"	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH ₃
"	"	"	"	-C≡C-CF ₃
"	"	"	"	-CH ₂ -C≡C-H
"		"	-C≡C-H	-OH
"	"	"	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH ₃
"	"	"	"	-C≡C-CF ₃
"	"	"	"	-CH ₂ -C≡C-H
"	"	"	-C≡C-H	-OH
"	"	"	-C≡C-CH ₃	-OH

B) Les produits de formule :



dans laquelle R₁, R₂, R₃ et R₄ ont les significations suivantes :

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
	CH ₃	OH	-C≡C-H
"	"	"	-C≡C-CH ₃
"	"	"	-C≡C-CF ₃
"	"	"	-CH ₂ CH ₃
"	"	"	-CH ₂ -C≡C-H

R_1	R_2	R_3	R_4
	CH_3	$-C\equiv C-H$	$-OH$
	"	OH	$-C\equiv C-H$
"	"	"	$-C\equiv C-CH_3$
"	"	"	$-C\equiv C-CF_3$
"	"	"	$-C\equiv C-CH_2CH_3$
"	"	"	$-CH_2-C\equiv C-H$
"	"	"	$-H$
"	"	"	$-CH_2CH_3$
"	"	$-C\equiv C-H$	$-OH$
"	"		$-H$
	"	"	$-CH_3$
"	"	OH	$-C\equiv C-H$
"	"	"	$-C\equiv C-CH_3$
"	"	"	$-C\equiv C-CF_3$
"	"	"	$-CH_2CH_3$
"	"	"	$-CH_2-C\equiv C-H$
"	"	$-C\equiv C-H$	$-OH$
"	"	OH	H
	"		CH_3
"	"	OH	$-C\equiv C-H$
"	"	"	$-C\equiv C-CH_3$
"	"	"	$-C\equiv C-CF_3$
"	"	"	$-CH_2CH_3$
"	"	"	$-CH_2-C\equiv C-H$
	"	OH	$-C\equiv C-H$
"	"	"	$-C\equiv C-CH_3$

R_1	R_2	R_3	R_4
	CH ₃	OH	-C≡C-CF ₃
"	"	"	-CH ₂ -CH ₃
"	"	"	-CH ₂ -C≡C-H
"	"	"	H
"	"	"	CH ₃
"	"	-C≡C-H	OH

On peut également préparer les époxydes correspondant aux autres produits figurant dans la liste A ci-dessus.

Exemple 1 : 17 β -hydroxy 17 α -(prop-1-ynyl) 11 β -(4-pyridyl)

5 estra-4,9-dièn-3-one.

Stade A : 11 β -(4-pyridyl) 3,3-/1,2-éthanediyl bis(oxy)/17 α -/prop-1-ynyl/ estr-9-en 5 α 17 β -diol.

On ajoute à 20°C, 100 cm³ d'une solution de bromure de 4-chloropyridinyl magnésium dans le tétrahydrofuranne 10 (solution 0,5 - 0,6 M préparée à partir de 15 g de 4-chloropyridine et de 6 g de magnésium) dans une solution renfermant 6,16 g de complexe diméthyl sulfure, bromure cuivreux dans 40 cm³ de tétrahydrofuranne. On agite 20 minutes à la température ambiante sous atmosphère inerte et ajoute en 10 minutes une solution renfermant 3,7 g de 3,3-/1,2-éthanediyl bis (oxy)/ 5 α 10 α -époxy 17 α -(prop-1-ynyl) estr-9(11)-ène 17 β -ol. On agite pendant une heure à la température ambiante et

verse dans un mélange d'eau froide et de chlorure d'ammonium. On agite le mélange réactionnel pendant une demi-heure à la température ambiante et extrait à l'éther. On lave avec une solution saturée de chlorure de sodium, on sèche et concentre 5 à sec sous pression réduite. On obtient 6 g d'un produit que l'on chromatographie sur silice en éluant par le mélange chlorure de méthylène-acétone 1-1 contenant 1 pour mille de triéthylamine. On isole ainsi 3,15 g de produit que l'on sèche sous un vide de 0,1 mm de mercure vers 60°C. On obtient 10 ainsi le produit recherché $\alpha_D = -52^\circ \pm 1,5$ ($c=1\% \text{CHCl}_3$)

Stade B : 17β-hydroxy 17α-(prop-1-ynyl) 11β-(4-pyridyl) estra 4,9-dien-3-one.

On agite pendant 3 heures à la température ambiante sous atmosphère inerte une solution renfermant 2,9 g du produit préparé au stade A, 14 cm³ de méthanol et 7 cm³ d'acide 15 chlorhydrique 2N. On ajoute ensuite une solution renfermant 200 cm³ d'éther et 90 cm³ d'une solution saturée de carbonate acide de sodium. On agite pendant 15 minutes à la température ambiante, décante et extrait à l'éther. On lave les extraits avec une solution saturée de chlorure de sodium, puis l'on 20 sèche et concentre à sec sous pression réduite. On obtient 2,3 g d'un produit que l'on chromatographie sur silice en éluant par le mélange chlorure de méthylène-acétone 6-4. On isole 1,7 g de produit que l'on sèche sous pression de 0,1 mm de mercure pendant 24 heures dont 8 heures à 80°C. 25 On obtient ainsi le produit recherché $/\alpha_D = +30^\circ 5^\circ 1^\circ$ ($c=1\% \text{CHCl}_3$)

De la même manière on a préparé le 17β-hydroxy, 17α-(prop-1-ynyl) 11β-(3-pyridyl) estra 4,9-dien 3-one ($/\alpha_D = +14^\circ c = 1\% \text{CHCl}_3$) et le 17β-hydroxy 17α-(prop-1-30 ynyl) 11β-(2-pyridyl) estra-4,9-dièn 3-one
 $/\alpha_D = -2^\circ c = 1\% \text{CHCl}_3$)

Exemple 2 : 17β-hydroxy 11β-3-(N,N-diméthyl amino) propyl/ 17α-(prop-1-ynyl) estra-4,9-dien 3-one.

Stade A : 11β-/3-(N,N-diméthylamino) propyl/ 3,3-/1,2-éthane 35 diyl bis (oxy)/ 17α-(prop-1-ynyl) estr-9-en-5α-17β-diol.

On ajoute en 5 minutes à 0°C 12,33 g de complexe diméthyl sulfure bromure cuivreux dans 141 cm³ du chlorure de 3-(N,N-diméthylamino) propyl magnésium, (solution 0,85 M préparée à partir de 42 g de chloro 3-N,N-diméthylamino propane

et 10,5 g de magnésium. On maintient sous agitation 25 minutes à 0°C et introduit goutte à goutte _____ 3,70 g de 3,3-
 /1,2-éthanediyl bis (oxy)/ 5α 10α époxy 17α-(1-propynyl)
 estr-9(11)-ène-17β-ol en solution dans 50 cm³ de tétrahydrofuranne. On maintient le mélange réactionnel pendant 3 heures
 à 0°C sous agitation et le verse dans un mélange renfermant 40 g de chlorure d'ammonium et 200 cm³ d'eau glacée. On agite pendant 15 minutes à la température ambiante, puis extrait à l'éther. On lave avec une solution saturée de 10 chlorure de sodium, on sèche et concentre à sec sous pression réduite. On obtient 4,6 g d'un produit que l'on chromatographie sur silice en éluant avec un mélange chlorure de méthylène - méthanol(8 - 2). On isole 2,55 g de produit.
 $\alpha/D = -86^\circ \pm 1,5^\circ$ (c = 1% dans le chloroforme.)

15 Stade B : 17β-hydroxy 11β /3-(N,N-diméthylamino) propyl/17α (prop-1-ynyl) estra 4,9-dien-3-one.

On agite à la température ambiante pendant 4 heures sous atmosphère inerte 2,4 g du produit préparé au stade A, 14 cm³ de méthanol et 7 cm³ d'acide chlorhydrique 2N. On ajoute 20 ensuite 200 cm³ d'éther isopropylique et 90 cm³ d'une solution saturée de carbonate acide de sodium. On agite une demi-heure à la température ambiante, décante et extrait à l'éther. On lave avec une solution saturée de chlorure de sodium et sèche. On concentre à sec sous pression réduite et on obtient 1,8 g 25 d'un produit que l'on chromatographie sur silice en éluant par le mélange chloroforme - méthanol 8 - 2. On obtient ainsi 1,30 g d'un produit que l'on sèche à 30° - 40°C environ sous pression réduite de 0,1 mm de mercure. On obtient ainsi 1,25 g de produit recherché $\alpha/D = -114^\circ + 2,5^\circ$ (c=1% CHCl₃).

30 Exemple 3 : 11β-/4-(N,N-diméthyl amino éthyloxy) phényl/17β-hydroxy 17α-(prop-1-ynyl) estra 4,9-dien-3-one.

Stade A : 3,3-éthane-diyl bis(oxy) 11β-/4-(N,N-diméthyl amino éthyloxy) phényl/ 17α-(prop-1-ynyl) estra-9-en 5α, 17β-diol.

a) magnesien de 4-(N,N-diméthylamino éthyloxy) bromobenzène.

On introduit goutte à goutte en 45 minutes une solution renfermant 24 g de 4-(N,N-diméthylamino éthyloxy) bromobenzène dans 90 cm³ de tétrahydrofurane anhydre. On catalyse la réaction par addition de 0,2 cm³ de 1,2-dibromoéthane.

40 L'introduction terminée, on agite encore une heure à 25°C.

On obtient ainsi une solution 0,7M que l'on utilise telle quelle.

b) condensation.

On ajoute la solution préparée précédemment dans une
 5 solution renfermant 6,16 g de complexe diméthyl sulfure,
 bromure cuivreux dans 20 cm³ de tétrahydrofurane. On agite
 20 minutes à la température ambiante et ajoute, goutte à
 goutte, en quelques minutes, 3,7 g du 3,3-/1,2-(éthanediyl
 bis (oxy)/ 5 α , 10 α -époxy 17 α -(prop-1-ynyl) estr - 9(11)-ène
 10 17 β -ol dans 50 cm³ de tétrahydrofurane. On agite ensuite pen-
 dant une heure sous atmosphère inerte, puis verse le mélange
 réactionnel dans une solution renfermant 15g de chlorure
 d'ammonium dans 200 cm³ d'eau glacée. On extrait à l'éther
 et lave avec une solution aqueuse saturée de chlorure de
 15 sodium. On sèche et concentre sous pression réduite. On
 obtient ainsi 18,3 g d'une huile que l'on chromatographie
 sur alumine, élue au chloroforme et obtient ainsi 4,5 g du
 produit recherché.

$$/\alpha/_D = - 44^\circ \pm 1,5^\circ (c=1\% \text{ CHCl}_3)$$

20 Stade B : 118-/4-(N,N-diméthylamino éthyloxy) phényl/ 17 β -hydroxy 17 α -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dien-3-one.

On ajoute 9,5 cm³ d'acide chlorhydrique 2N dans une solution renfermant 4,5 g du produit préparé au stade A dans 20 cm³ de méthanol. On maintient la solution sous
 25 agitation pendant 2 heures à la température ambiante et ajoute 260 cm³ d'éther et 110 cm³ d'une solution saturée de carbonate acide de sodium. On maintient sous agitation pendant 15 minutes à la température ambiante, décante et extrait à l'éther. On sèche et on concentre à sec sous pres-
 30 sion réduite. On obtient 3,3 g d'un produit que l'on chroma-
 tographie sur silice en éluant par le mélange chlorure de méthylène - méthanol (92,5 - 7,5). On obtient ainsi 1,8 g de produit attendu amorphe.

$$/\alpha/_D = + 71^\circ (c=1\% \text{ CHCl}_3)$$

35 Exemple 4 : 17 β -hydroxy 11 β -(4-diméthylamino phényl) 17 α -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dien-3-one.

Stade A : 11 β -(4-diméthylamino phényl) 3,3-/1,2-éthanediyl bis (oxy)/ 17 α -(prop-1-ynyl) estr 9-en-5 α ,17 β -diol.

On ajoute une solution renfermant 38 mmoles de bro-
 40 mure de p-diméthylamino phényl magnésium dans du tétrahydro-

005/115

l'uranium à une suspension renfermant 4,1 g de complexe bromo-
mure cuivreux-diméthyl sulfure dans 20 cm³ de tétrahydroturane.
On ajoute ensuite 2,45 g de 3,3-/1,2-éthanediyl bis (oxy)/
5a, 10a-époxy 17a-(prop-1-nyl) éster 9(11) en 17B-01 en.

réactionnelle sous agitation pendant 10 minutes, on hydrate avec 50 cm³ d'une solution saturée de chlorure d'ammonium. On décanne, extrait à l'éther, lave la phase organique à l'eau et la séche. On évapore les solvants sous pression 10 réductrice et l'on obtient 11 g de produit réducteur brût que l'on chromatographie sur silice en éluant par le mélange cyclohexane-acétate d'éther 6 - 40. On obtient ainsi 1,8 g du produit réducteur (11B) et 750 mg du produit 11a. On redissout dans 150 cm³ d'éther et 66,5 (1% CHCl₃) cristallise dans l'éther d'isopropylique et l'acétate d'éther. L'on concentre à une solution renfermant 1,53 g du produit pré-
paré au stade A dans 60 cm³ de méthanol. On agite 30 minutes et l'on obtient 1,4 g de produit brût que l'on purifie sur phase organique. On évapore les solvants sous pression réduite et l'on obtient 15 minutes et l'on décanne, séche la réactionnelle pendant 15 minutes et l'on obtient 0,932 g, du produit recherché à F = 150°C (7 - 3). On obtient 0,932 g, du produit recherché à F = 150°C (a/D = + 138,5° (C = 0,5% CHCl₃).

Exemple 5 : 17B-hydroxy 17a-(prop-1-nyl) 11B/(4-triméthyl-
silyle) phényle ester-4,9-dién-3-one.

Stade A : 11B/(4-triméthylsilyl)phényle(3,3'-éthoxydiyl
bis (oxy)/ 17a-(prop-1-nyl) éster-9-en-5a,17B-diol.

On ajoute à - 30°C sous atmosphère inertee dans 45 cm³ à -20°C, puis goutte à goutte, en maintenant la température critique, puis dans le tétrahydroturane, 200 mg de chlorure d'une solution 0,65 M de bromure de 4-triméthylsilyl phényle dans 25 cm³ de tétrahydroturane, après une heure, on hydrate (oxy)/ 5a, 10a-époxy 17a-(prop-1-nyl) éster 9(11)-en 17B-01 dans 25 cm³ de tétrahydroturane. Après une heure, on hydrate dans 25 cm³ de tétrahydroturane, 200 mg de chlorure d'une solution 0,65 M de bromure de 4-triméthylsilyl phényle dans 35 cm³ de tétrahydroturane, 200 mg de chlorure d'une solution 0,65 M de bromure de 4-triméthylsilyl phényle dans 45 cm³ à -20°C, puis goutte à goutte, en maintenant la température critique, puis (oxy)/ 17a-(prop-1-nyl) éster-9-en-5a,17B-diol.

On ajoute à - 30°C sous atmosphère inertee dans 45 cm³ à -20°C, puis (oxy)/ 17a-(prop-1-nyl) éster-9-en-5a,17B-diol.

extrait à l'éther, sèche et évapore les solvants sous pression réduite. On chromatographie sur silice en éluant par le mélange chlorure de méthylène - acétone(94 - 6) à 0,1% de triéthylamine. On isole 2,087 g du produit recherché que l'on purifie par recristallisation dans l'éther isopropylique puis dans l'acétate d'éthyle F = 226°C.

$$[\alpha]_D = -60^\circ \pm 1,5^\circ (c = 0,9\% \text{ CHCl}_3)$$

Stade B : 17β-hydroxy 17α-(prop-1-ynyl) 11β-(4-triméthylsilyl) phénol/ estra-4,9-dien-3-one.

On ajoute 1,7 g de résine sulfonique Redex dans une solution renfermant 1,68 g du produit préparé au stade A dans 17 cm³ d'alcool à 90° bouillant. On chauffe au reflux pendant 30 minutes, essore la résine, la rince au chlorure de méthylène, et évapore le filtrat sous pression réduite. On reprend le résidu ainsi obtenu au chlorure de méthylène, sèche et chasse le solvant sous pression réduite. On chromatographie le résidu obtenu sur silice en éluant par le mélange benzène-acétate d'éthyle(85 - 15). On obtient ainsi 1,217 g du produit recherché fondant à 212°C.

$$[\alpha]_D = +94^\circ (c = 0,9\% \text{ CHCl}_3)$$

De la même manière, on a préparé le 17β-hydroxy-17α-(prop-1-ynyl) 11β-(3-triméthylsilyl) phénol/ estra-4,9-dien-3-one.

$$[\alpha]_D = +52,5^\circ \pm 2^\circ (c = 1\% \text{ CHCl}_3)$$

Préparation : 3,3-/1,2-éthanediyl bis (oxy)/ 17α-(prop-1-ynyl) estr-9(11)-en 5,10-époxy 17β-ol.

Stade A : 3,3-/1,2-éthanediyl bis (oxy)/ 17α-(prop-1-ynyl) estr-5(10),9(11)-diène 17β-ol.

On refroidit à 0°C, sous agitation, 207 cm³ d'une solution de bromure d'éthyle magnésium dans le tétrahydrofurane à 1,15%, on fait barboter pendant 1 heure 30 minutes à 0°C, du propane gaz préalablement séché sur chlorure de calcium. On laisse revenir à la température ambiante et agite encore 1 heure tout en maintenant le barbotage. On ajoute ensuite à 20 ~ 25°C en une demi-heure, une solution renfermant 30 g de 3,3-/1,2-éthanediyl bis (oxy)/ estr-5(10),9(11)-diène 17-one dans 120 cm³ de tétrahydrofurane anhydre et une goutte de triéthylamine anhydre. On agite à température ambiante pendant 2 heures et verse dans un mélange d'eau distillée, de chlorure d'ammonium et de glace. On agite et extrait à l'éther éthylique

trois fois. On lave la phase organique à l'eau, la sèche, et la concentre sous pression réduite. Le résidu est séché sous vide. On obtient 35,25 g du produit recherché.

Spectre RMN CDCl₃ ppm

5	0,83	H du méthyle en 18
	1,85	H du méthyle en c = C CH ₃
	5,65	H du carbone en 11
	4	H de l'éthylène cétal

Stade B : 3,3-/1,2-éthylènedioxy bis (oxy)/ 17α-(prop-1-vnyl) estr 9(11)-en 5α, 10α-époxy 17β-ol.

On introduit sous agitation et barbotage d'azote 30g du produit préparé au stade A dans 150 cm³ de chlorure de méthylène. On refroidit à 0°C puis ajoute en une seule fois 1,8 cm³ de sesquihydrate d'hexafluoracétone, puis sous agitation 4,35 cm³ d'eau oxygénée à 85%. On maintient le mélange réactionnel sous agitation et barbotage d'azote à 0°C pendant 72 heures. On verse ensuite la solution réactionnelle dans un mélange renfermant 250 g de glace et 500 cm³ de thiosulfate de sodium 0,2N. On agite quelques instants puis extrait au chlorure de méthylène. On lave la phase organique à l'eau distillée, la sèche sur sulfate de soude en présence de pyridine, puis concentre sous pression réduite. On sèche le résidu sous pression réduite. On obtient 31,6 g d'un produit que l'on chromatographie sur silice, éluant benzène - acétate d'éthyle 90 - 10. On obtient ainsi le produit recherché.

Spectre RMN CDCl₃ ppm

0,82	H du méthyle en 18
1,83	H du méthyle du radical c = C -CH ₃
30 6,1	H du carbone en 11
3,92	H du cétal

Exemple 6 : 17β-éthynyl 17α-hydroxy 11β-(4-diméthylaminophényl) estra 4,9-diène 3-one.

Stade A : 3,3-diméthoxy 5α-17α-hydroxy 11β-(4-diméthylaminophényl) 17β-éthynyl estr-9-ène.

On mélange sous gaz inert 2,8 g de 3,3-diméthoxy 5α-10α-époxy 17β-éthynyl 17α-hydroxy estr-9(11)-ène, 56 cm³ de tétrahydrofurane anhydre et 80 mg de chlorure cuivreux anhydre. On agite pendant 5 minutes à température ambiante puis place dans un bain d'eau glacée et ajoute goutte à goutte 33 cm³ d'une solution 0,95 M de bromure de (4-diméthylaminophényl) magnésium

dans le tétrahydrofurane. On laisse ensuite remonter à température ambiante.

A une suspension du complexe bromure de cuivre-sulfure de diméthyl, (6,15 g) dans 30 cm³ de tétrahydrofurane anhydre, on ajoute 63 cm³ de bromure de (4-diméthylaminophényl) magnésium de façon à ce que la température reste inférieure à 28,5°. On laisse pendant 30 minutes sous agitation, puis ajoute goutte à goutte la solution obtenue ci-dessus. On maintient pendant 18 heures sous agitation à température ambiante, verse dans une solution saturée de chlorure d'ammonium, agite pendant 10 minutes, extrait au chloroforme, lave la phase organique à l'eau, la sèche et évapore le solvant. On chromatographie le résidu sur silice en éluant au mélange éther de pétrole-acétate d'éthyle (1-1) à 0,5 pour mille de triéthylamine, obtient 1,28 g de produit. On purifie à nouveau ce produit par chromatographie sur silice en éluant au même mélange, et obtient 0,84 g de produit attendu.

Stade_B : 17β-éthynyl 17α-hydroxy 11β-(4-diméthylaminophényl) estra 4,9-dièn-3-one..

On mélange 0,76 g du produit obtenu au stade A avec 15 cm³ de méthanol et 1,6 cm³ d'acide chlorhydrique 2N. On agite pendant 1 heure et demie puis verse dans une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium, extrait au chloroforme, sèche la phase organique et évapore le solvant. On obtient 0,76 g de produit brut que l'on chromatographie sur silice en éluant au mélange éther de pétrole-acétate d'éthyle (1-1) puis en éluant au mélange éther éthylique-éther de pétrole (3-1). On obtient 0,435 g de produit attendu, que l'on cristallise dans l'éther isopropylique. F=142°C.

/α/
 $D = + 235,5^\circ \pm 4,5^\circ$ (c = 0,45 % chloroforme).

Le produit de départ du stade A a été préparé comme suit :

Stade_a : 3,3-diméthoxy 17α-hydroxy 17β-éthynyl estra 5(10) 9 (11)diène.

On agite pendant 5 minutes à température ambiante un mélange de 16,8 g de 3,3-diméthoxy 17β-hydroxy 17α-éthynyl estra 5 (10) 9 (11) diène, 175 cm³ de tétrahydrofurane anhydre, 4,35 g de bromure de lithium puis refroidit à -60°C et ajoute 37 cm³ d'une solution 1,35 M de butyllithium dans l'hexanne. On laisse pendant 30 minutes sous agitation puis ajoute 3,9 cm³ de chlorure de méthane sulfonyle et laisse pendant 1 heure à -60°C sous agitation. On verse ensuite dans

0057115

- 500 cm³ d'une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium, agite pendant 10 minutes, extrait au chlorure de méthylène, sèche la phase organique, ajoute 2,5 cm³ de pyridine puis évapore à sec sous pression réduite à 0°C. On ajoute 75 cm³ de tétrahydrofurane au résidu obtenu, puis 12,5 cm³ d'eau renfermant 0,75 g de nitrate d'argent. On maintient pendant 18 heures à -30°C, puis pendant 4 heures à température ambiante. On verse dans 500 cm³ d'une solution aqueuse demi-saturée de chlorure d'ammonium, contenant 5 g de cyanure de sodium. On agite pendant 10 minutes à 20°C, extrait au chloroforme, lave avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, sèche et évapore le solvant. On chromatographie sur silice en éluant au mélange éther de pétrole-acétate d'éthyle (9-1). On obtient 3 g de produit attendu. F ~ 150°C.
- 15 $\alpha_D = + 125^\circ \pm 2,5^\circ$ (c = 1% chloroforme).
- Stade b : 3,3-diméthoxy 5 α -10 α -époxy 17 β -éthynyl 17 α -hydroxy estr-9(11)-ène.

On mélange 2,6 g du produit obtenu au stade a, 12 cm³ de chlorure de méthylène et une goutte de pyridine. On refroidit à 0°C, ajoute 0,12 cm³ d'hexachloroacétone et 0,65 cm³ d'eau oxygénée (200 volumes). Après une heure sous agitation, on ajoute 13 cm³ de chloroforme puis poursuit l'agitation pendant 18 heures. On verse dans 100 cm³ d'une solution saturée de thiosulfate de sodium, agite pendant 10 minutes, extrait au chloroforme, lave la phase organique avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, sèche et évapore le solvant. On obtient 2,8 g de produit attendu, utilisé tel quel pour le stade suivant. (Le produit renferme une faible proportion d'époxyde β).

Exemple 7 : 17 β -hydroxy 17 α -phényl 11 β (4-diméthylaminophényl)estra 4,9-dièn-3-one.

- Stade A : 3,3-/1,2-éthane diyl bis (oxy)/ 11 β -(4 diméthylamino-phényl) estr-9-ène 5 α -hydroxy 17-one.
- a) préparation du magnésien.
- On mélange sous gaz inerte 29 g de tournure de magnésium et 35 50 cm³ de tétrahydrofurane anhydre. On introduit en 2 heures et demie en maintenant la température à 35°C ± 5°C, un mélange de 200 g de 4-diméthylamino bromo benzène dans 950 cm³ de tétrahydrofurane anhydre. On obtient ainsi une solution 0,8 M de magnésien attendu.
- 40 b) addition du magnésien.

On mélange sous gaz inerte 25 g de 3,3-/1,2-éthane diyl bis (oxy)/ 5 α -10 α -époxy estr-9(11)-ène 17-one, 500 cm³ de tétrahydrofuranne anhydre et 0,757 g de chlorure cuivreux. On refroidit à 0,+5°C et ajoute goutte à goutte en 1 heure 15 minutes

- 5 284 cm³ de la solution de magnésien préparée ci-dessus. On agite ensuite pendant 15 minutes, verse dans une solution saturée de chlorure d'ammonium, extrait à l'acétate d'éthyle, lave la phase organique avec une solution saturée de chlorure d'ammonium puis avec une solution saturée de chlorure de sodium. On séche 10 la phase organique et évapore à sec sous pression réduite. On obtient 46 g de produit brut que l'on chromatographie sur silice en éluant au mélange éther de pétrole-acétate d'éthyle (1-1) à 1 pour mille de triéthylamine, on obtient 17,76 g de produit attendu. F = 178°C.

15 Les fractions impures de produit obtenu sont à nouveau chromatographiées sur silice en éluant au mélange éther de pétrole-acétone (8-2) à 1 pour mille de triéthylamine. On obtient à nouveau 6,35 g de produit attendu. F = 176°C. Le produit ainsi obtenu est utilisé tel quel pour le stade suivant.

20 Stade B : 3,3-/1,2-éthane diyl bis (oxy)/ 5 α ,17 β -dihydroxy 11 β -(4-diméthylaminophényl) 17 α -phényl estr-9-ène.

On ajoute en 30 minutes à +25°C à une solution de 33,3 cm³ de phényllithium (1,5 M), une solution de 4,51 g du produit obtenu au stade A dans 45,1 cm³ de térahydrofuranne anhydre. On 25 agite pendant 4 heures à température ambiante, verse dans une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium, extrait à l'éther, lave la phase organique avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séche et évapore le solvant. On obtient 5,6 g de produit brut que l'on chromatographie sur silice en éluant 30 au mélange chlorure de méthylène-acétone (9-1) à 1 pour mille de triéthylamine. On obtient 1,16 g de produit attendu que l'on cristallise dans le mélange chlorure de méthylène-éther isopropylique. F = 240°C.

/ α / _D = +53° ± 2,5° (c = 0,5 % chloroforme).

35 Stade C : 17 β -hydroxy 17 α -phényl 11 β -(4-diméthylaminophényl) estra 4,9-dièn-3-one.

On mélange sous gaz inerte 1,5 g du produit obtenu au stade B, dans 45 cm³ de méthanol. On refroidit à 0,+5°C et introduit 3 cm³ d'acide chlorhydrique 2N. On agite pendant une heure 40 à 0,+5°C, puis ajoute 90 cm³ d'éther et 90 cm³ d'une solution

aqueuse 0,25 M de bicarbonate de sodium. On agite pendant 5 minutes, décante, extrait à l'éther, lave la phase organique avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, sèche et évapore le solvant. On obtient 1,30 g de produit que l'on purifie par chromatographie sur silice en éluant au mélange éther de pétrole-acétate d'éthyle (1-1). On obtient 0,93 g de produit attendu, que l'on cristallise dans le mélange chlorure de méthylène-éther isopropylique. $F = 226^{\circ}\text{C}$. $\alpha_D^{25} = +151,5^{\circ}$ ($c = 0,4\%$ chloroforme).

Le produit de départ du stade A a été préparé comme suit.

- 10 On mélange 11,18 g de 3,3-/1,2-éthane diyl bis (oxy)/estr-5 (10) 9 (11) dién-17-one et 56 cm³ de chlorure de méthylène, ajoute 2 gouttes de pyridine, refroidit à 0°C et introduit 4,3 cm³ de sesquihydrate d'hexafluoroacétone, puis ajoute 1,6 cm³ d'eau oxygénée à 85%. On maintient sous agitation et sous gaz 15 inerte à 0°C pendant 23 heures. On verse ensuite dans un mélange renfermant 200 cm³ de solution 0,5M de thiosulfate de sodium et 200 g de glace. On maintient pendant 30 minutes sous agitation puis on extrait au chlorure de méthylène renfermant une trace de pyridine. On lave la phase organique à l'eau, la séche 20 et évapore le solvant. On obtient 11,4 g de produit attendu, utilisé tel quel pour le stade suivant.

Exemple 8 : 11 β - (4-diméthylaminophényl) 17 β -hydroxy 23-méthyl (17 α) 19,21-dinorchola-4,9,23-trièn-20-yn-3-one.

- 25 Stade A : 3,3-/1,2-éthane diyl bis (oxy)/ 11 β - (4-diméthylamino-phényl) 23-méthyl (17 α) 19,21-dinorchola-9,23-dièr. 20-yn -5 α -17 β -diol.

On mélange sous gaz inerte 4,5 g de terbutylate de potassium avec 90 cm³ de tétrahydrofurane anhydre. On refroidit à -10°C et ajoute 10,61 cm³ de 2-méthyl 1-buten 3-yne. On agite pendant 30 15 minutes à -10°C, puis ajoute en 15 minutes une solution de 4,5 g de produit obtenu au stade A de l'exemple 7, dans 45 cm³ de tétrahydrofurane anhydre. On agite pendant 30 minutes à -10°C puis pendant 4 heures à 0,+5°C. On verse dans 500 cm³ d'une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium, extrait à l'acétate d'éthyle, lave la phase organique avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, sèche et évapore à sec. On obtient 5,56 g de produit attendu brut. $F = 205^{\circ}\text{C}$. Le produit est utilisé tel quel pour la suite de la synthèse.

- 40 Le produit brut, chromatographié sur silice en éluant au mélange chlorure de méthylène-acétate d'éthyle (9-1) à 1 pour

Q057115

mille de triéthylamine puis recristallisé dans l'acétate d'éthyle, fond à 215°C.

Stade B : 11β - (4-diméthylaminophényl) 17β -hydroxy 23-méthyl (17 α) 19,21-dinorchola 4,9,23-trièn-20-yn-3-one.

5 On mélange sous gaz inertes 5 g du produit obtenu au stade A avec 300 cm³ de méthanol et 10 cm³ d'acide chlorhydrique 2N. On agite pendant 15 minutes à 20°C, ajoute 300 cm³ de chlorure de méthylène puis 300 cm³ d'une solution aqueuse 0,25M de bicarbonate de sodium. Après 10 minutes sous agitation, on décante, 10 extrait au chlorure de méthylène, lave la phase organique à l'eau, sèche et évapore à sec. On obtient 4,5 g de produit attendu brut que l'on chromatographie sur silice en éluant au mélange éther de pétrole-acétate d'éthyle (1-1). On obtient après recristallisation du produit dans l'oxyde de diisopropyle, 2,01 g 15 de produit attendu. F = 185°C.

$$/\alpha_D = +88,5^\circ \pm 1,5^\circ \text{ (c = 1% chloroforme).}$$

Exemple 9 : 11 β (4-diméthylaminophényl) 17 β -méthoxy 23-méthyl
(17 α) 19,21-di norchola -4,9,23-trièn-20-yn-3-one.

On mélange sous gaz inerte 4,5 g de tert-butylate de potassium dans 90 cm³ de tétrahydrofurane anhydre. On refroidit 5 la suspension à -10°C puis ajoute, goutte à goutte, 10,61 cm³ de 2-méthyl 1-butèn-3-yne. On agite pendant 15 minutes à -10°C, puis ajoute en 15 minutes, 4,5 g du produit obtenu au stade A de l'exemple 7, dans 45 cm³ de tétrahydrofurane anhydre. On agite pendant 30 minutes à -10°C, puis pendant 4 heures 10 à 0,+5°C. On ajoute ensuite 7,5 cm³ d'iodure de méthyle puis maintient pendant 30 minutes sous agitation dans un bain de glace. On verse ensuite le mélange dans 500 cm³ d'acide chlorhydrique 0,1 N. On agite pendant 30 minutes à température ambiante, extrait à l'acétate d'éthyle, lave la phase organique 15 par une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium, puis par une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium.

On sèche et évapore le solvant. On chromatographie le résidu sur silice en éluant au mélange chlorure de méthylène - acétate d'éthyle (95-5). On obtient 2,7 g de produit attendu, 20 que l'on recristallise dans le méthanol.
F = 105°C.

Exemple 10 : 21-chloro 17 β -hydroxy 11 β (4-diméthylaminophényl)
(17 α)19-nor pregra-4,9-dièn-20-yn 3-one.

Stade A : 21-chloro 3,3/1,2-éthane diyl bis(oxy)/
25 11 β (4-diméthylaminophényl) (17 α)19-nor pregra-9-én 20-yn 5 α .
17 β -diol.

Préparation du lithien

On mélange sous gaz inerte 77,5 cm³ d'une solution 1M de butyllithium dans l'hexane avec 310 cm³ d'éther éthylique 30 anhydre. On refroidit à 0,+5°C et ajoute en 45 minutes une solution de 7 cm³ de trichloréthylène dans 28 cm³ d'éther éthylique anhydre. On agite pendant une heure en laissant revenir la température à 20°C.

Condensation

35 On refroidit à 0,+5°C le mélange obtenu ci-dessus et y ajoute goutte à goutte, en trente minutes, une solution de 7 g du produit obtenu au stade A de l'exemple 7 dans 70 cm³ de tétrahydrofurane. On agite pendant trente minutes, à 0,+5°C, puis laisse la température revenir à 20°C, verse lentement dans

une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium, décante, extrait au chlorure de méthylène, lave la phase organique à l'eau, la sèche et évapore le solvant. On obtient 8,5 g de produit brut ($F = 220^\circ\text{C}$) que l'on introduit dans 42,5 cm³ 5 d'oxyde de diisopropyle. On agite pendant 30 minutes, essore et obtient 6,38 g de produit attendu. $F = 230^\circ\text{C}$.

On peut purifier le produit par chromatographie sur silice en éluant au mélange benzène - acétate d'éthyle (7-3) à 1 pour mille de triéthylamine. Par dissolution de ce produit 10 dans le chlorure de méthylène et addition d'oxyde de diisopropyle, on obtient un produit cristallisé fondant à 240°C. $\alpha_D = -83,5^\circ \pm 1,5^\circ$ ($c = 1\%$ chloroforme).

Stade B : 21-chloro 17 β -hydroxy 11 β (4-diméthylaminophényl) (17 α)19-nor pregra-4,9-dièn-20-yn 3-one.

15 On mélange sous gaz inert 6,38 g du produit obtenu au stade précédent et 191,4 cm³ d'éthanol à 95%. On ajoute 15 cm³ d'acide chlorhydrique 2N, agite pendant 1 heure, ajoute 300 cm³ de chlorure de méthylène puis 200 cm³ d'une solution aqueuse 0,25 M de bicarbonate de sodium. On décante, extrait au chlorure de méthylène, lave la phase organique à l'eau, sèche et évapore le solvant. On obtient 6 g de produit brut que l'on chromatographie sur silice en éluant au mélange benzène-acétate d'éthyle (7-3). On obtient 3,95g de produit attendu, que l'on cristallise dans l'acétate d'éthyle. $F = 240^\circ\text{C}$. $\alpha_D = +111^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1\%$ chloroforme).

25 Exemple 11 : N-oxyde du 21-chloro 17 β -hydroxy 11 β -(4-diméthylaminophényl) (17 α) 19-nor pregra 4,9-dièn-20-yn-3-one.

On mélange sous gaz inert 1,2 g du produit obtenu à l'exemple 10 dans 24 cm³ de chlorure de méthylène. On refroidit à 0,+5°C et ajoute un mélange de 0,54 g d'acide métachloroperbenzoïque (à 85%) dans 10,8 cm³ de chlorure de méthylène. On agite pendant 1 heure à 0,+5°C, verse dans une solution 0,2N de thiosulfate de sodium, extrait au chlorure de méthylène, lave la phase organique par une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium puis à l'eau, sèche et évapore le solvant. On obtient 35 1,3 g de produit brut. On purifie ce produit par chromatographie sur silice en éluant au mélange chlorure de méthylène-méthanol (7-3). On obtient 1,15 g de produit attendu.

$\alpha_D = +47,5^\circ \pm 2,5^\circ$ ($c = 0,7\%$ chloroforme).

Exemple 12 : N-oxvde du 21-chloro 9 α -10 α -époxy 17 β -hydroxy 11 β - (4-diméthylaminophényl) (17 α) 19-nor prean-4-èn-20-yn-3-one.

On dissout 1,18 g de produit obtenu à l'exemple 10 dans 23,6 cm³ de chlorure de méthylène, refroidit à 0,+5°C et ajoute en 15 minutes un mélange de 1,17 g d'acide métachloroperbenzoïque (à 85%) dans 23,4 cm³ de chlorure de méthylène. On agite 5 pendant 2 heures à 20°C, ajoute à nouveau 0,117 g d'acide métachloroperbenzoïque, agite encore pendant 1 heure, verse le mélange dans une solution 0,2N de thiosulfate de sodium, extrait au chlorure de méthylène, lave la phase organique avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium puis à l'eau, séche et évapore à sec. On obtient 1,14 g de produit brut.

F = 220°C.

On purifie le produit par chromatographie sur silice en éluant au mélange chlorure de méthylène-méthanol (8-2) et obtient 1 g de produit attendu. F = 270°C.

15 $\alpha_D^{25} = +39,5^\circ \pm 2,5^\circ$ (c = 0,5% chloroforme).

Exemple 13 : 21-chloro 9 α -10 α -époxy 17 β -hydroxy 11 β -(4-diméthylaminophényl) (17 α) 19-nor pregn-4-én-20-vn-3-one.

On mélange sous gaz inert 0,63 g du produit obtenu à l'exemple 12 avec 6,3 cm³ d'acide acétique. On ajoute 0,34 g de triphénylphosphine, agite pendant 45 minutes à température ambiante, verse dans l'eau, extrait au chlorure de méthylène, lave la phase organique à l'eau, la sèche et évapore le solvant. On obtient 0,9 g de produit que l'on chromatographie sur silice en éluant au mélange éther de pétrole-acétate d'éthyle (1-1). On recristallise le produit ainsi obtenu dans un mélange chlorure de méthylène-éther isopropylique et obtient 0,346 g de produit attendu. F = 265°C.

$\alpha_D^{25} = +45^\circ \pm 2^\circ$ (c = 0,8% chloroforme).

30 Exemple 14 : 17 β -hydroxy 11 β -(4-diméthylaminophényl) 21-phényl (17 α) 19-nor-pregn-4,9-dièn-20-yn-3-one.

Stade A : 21-phényl 3,3-/1,2-éthane diyl bis (oxy)/11 β -(4-diméthylamino phényl) 5 α -17 β -dihydroxy (17 α) 19-nor-pregn-9-én-20-yne.

On mélange sous gaz inert 4,17 g de terbutylate de potassium dans 83 cm³ de tétrahydrofurane anhydre. On agite pendant 35 5 minutes puis refroidit à -10°C et ajoute goutte à goutte 4,5 cm³ de phényl acétylène. On agite la suspension pendant 5 minutes puis ajoute goutte à goutte à -10°C, une solution de 4,17 g de produit obtenu au stade A de l'exemple 7 dans 41 cm³ de tétrahydrofurane anhydre. A la fin de l'introduction, on amène la température à 0°C, puis après 1 heure on verse le mélange dans une

solution saturée de chlorure d'ammonium. On extrait à l'éther, lave la phase organique à l'aide d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, sèche, concentre à sec et obtient 4,7 g de produit que l'on chromatographie sur silice en éluant au mélange chlorure de méthylène-acétone (95-5). On obtient 3,71 g de produit attendu. $\text{F} = 168^\circ\text{C}$.

$$\text{/}\alpha/\text{D} = -119,5^\circ \pm 2^\circ (\text{c} = 1\% \text{ chloroforme}).$$

Stade B : 17 β -hydroxy 11 β -(4-diméthylaminophényl) 21-phényl (17 α) 19-nor-pregna-4,9-dièn-20-yn-3-one.

10 On dissout 3,49 g de produit obtenu comme décrit au stade précédent, dans 68 cm³ de méthanol puis ajoute 6,3 cm³ d'acide chlorhydrique 2N. Après 30 minutes sous agitation, on verse dans un mélange de 180 cm³ d'éther éthylique et 90 cm³ d'une solution 0,25 M de bicarbonate de sodium. On agite pendant 5 minutes, décanne, extrait à l'éther, lave les phases organiques avec une solution 0,25 M de bicarbonate de sodium puis avec une solution saturée de chlorure de sodium. On sèche, évapore le solvant et obtient 4,35 g de produit que l'on purifie par chromatographie sur silice en éluant au mélange chlorure de méthylène-acétone (95-5). On obtient 2,13 g de produit attendu, après cristallisation dans l'éther isopropylique. $\text{/}\alpha/\text{D} = +22,5^\circ \pm 1^\circ (\text{c} = 1\% \text{ chloroforme})$.

Exemple 15 : 17 β -hydroxy 11 β -(4-diméthylaminophénvl) 17 α -(propa-1,2-diényl) estra-4,9-dièn-3-one.

25 Stade A : 11 β -(4-diméthylaminophényl) 3,3-/1,2-éthane diyl bis (oxy) / 17 α -(propa-1,2-diényl) estr-9-èn-5 α -17 β -diol et 11 β -(4-diméthylaminophényl) 3,3-/1,2-éthane diyl bis (oxy) / 17 α -(prop-2-yndl) estr-9-èn-5 α -17 β -diol.

Préparation du lithien.

Dans 50 cm³ de tétrahydrofurane anhydre à 0,+5°C, on fait barboter de l'Allène jusqu'à absorption de 2,1 g. On refroidit à -70°C et ajoute en 15 minutes 23,9 cm³ d'une solution 1,3M de butyllithium dans l'hexanne. On agite le mélange obtenu pendant 15 minutes à -70°C.

Condensation

35 A la solution de lithien obtenue ci-dessus, on ajoute à -70°C en 25 minutes une solution de 3,5 g du produit obtenu au stade A de l'exemple 7 dans 35 cm³ de tétrahydrofurane anhydre. On agite pendant 1 heure à -70°C, verse lentement dans une solution aqueuse saturée glacée, de chlorure d'ammonium. On extrait à l'éther, lave la phase organique avec une solution saturée de

chlorure de sodium, sèche et évapore le solvant. On obtient 3,4 g de produit que l'on chromatographie sur silice en éluant au mélange éther de pétrole-acétate d'éthyle (1-1) à 1 pour mille de triéthylamine. On isole ainsi :

5 a) 1,73 g d'isomère 17α -(propa-1,2-diényl)

$F = 178^\circ C.$ $[\alpha]_D = -32^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,7\%$ chloroforme);

b) 1,5 g d'isomère 17α -(prop-2-yanyl)

$F = 150^\circ C.$ $[\alpha]_D = -15^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,9\%$ chloroforme).

Stade B : 17β -hydroxy 11β -(4-diméthylaminophényl) 17α -(propa-1,2-diényl) estra-4,9-dièn-3-one.

On mélange sous gaz inert 1,73 g d'isomère 17α -(propa-1,2-diényl) obtenu au stade A, 51,8 cm³ d'éthanol à 95% et 3,5 cm³ d'acide chlorhydrique 2N. On agite à 20°C pendant 1 heure, ajoute 50 cm³ de chlorure de méthylène puis 50 cm³ d'une solution

15 0,25 M de bicarbonate de sodium; on décante, extrait au chlorure de méthylène, lave à l'eau, sèche et évapore le solvant. On obtient 1,51 g de produit que l'on dissout dans 10 cm³ de chlorure de méthylène à chaud. On y ajoute 15 cm³ d'éther isopropylique, concentre et laisse au repos. On isole ainsi 1,23 g de

20 produit attendu que l'on cristallise à nouveau dans le mélange chlorure de méthylène- éther isopropylique. On obtient finalement 1,11 g de produit attendu. $F = 228^\circ C.$

$[\alpha]_D = +139,5^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,8\%$ chloroforme).

Exemple 16 : 17β -hydroxy 11β -(4-diméthylaminophényl) 17α -(prop-2-yanyl) estra-4,9-dièn-3-one.

On mélange 0,94 g d'isomère 17α -(prop-2-yanyl) obtenu au stade A de l'exemple 15, 28,2 cm³ d'éthanol à 95% et 2 cm³ d'acide chlorhydrique 2N. On agite à 20°C pendant 1 heure, ajoute 50 cm³ de chlorure de méthylène et 50 cm³ d'une solution 0,25 M

30 de bicarbonate de sodium, agite pendant 5 minutes, décante et extrait au chlorure de méthylène. On lave la phase organique à l'eau, la sèche et évapore le solvant. On chromatographie le produit obtenu sur silice en éluant au mélange éther de pétrole-acétate d'éthyle (1-1). On obtient ainsi 0,42 g de produit attendu du amorphe.

$[\alpha]_D = +143^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,8\%$ chloroforme).

Exemple 17 : 17α -éthynyl 17β -hydroxy 11β -(4-diméthylaminophényl) estra 4,9-dièn-3-one.

Stade A : 17β -cyano 11β -(4-diméthylaminophényl) 3,3-/1,2-éthane diyl bis (oxy) / 17α -(triméthyl silyloxy) estr-9-én-5 α -ol.

On ajoute sous gaz inert à température ambiante, à une suspension de 2,05 g de complexe bromure de cuivre-diméthyl sulfure dans 10 cm³ de tétrahydrofurane anhydre, une solution de 18 m/moles de bromure de (4-diméthylaminophénol) magnésium 5 dans le tétrahydrofurane anhydre, puis on agite pendant 20 minutes et ajoute 20 cm³ de triéthylamine anhydre. On ajoute ensuite 0,95 g de 17 β -cyano 17 α -(triméthyl silyloxy) 3,3-/1,2-éthane diyl bis (oxy)/ 5 α - 10 α -époxy estr-9-(11) ène en solution dans le tétrahydrofurane anhydre, agite pendant 15 heures 10 à température ambiante, verse dans 50 cm³ d'une solution saturée de chlorure d'ammonium, décante, extrait à l'éther, lave la phase organique à l'eau, sèche et évapore le solvant. On purifie le résidu par chromatographie sur silice en éluant au mélange benzène-acétate d'éthyle (8-2). On obtient 1,1 g de produit attendu que l'on recristallise dans l'éther isopropylique.

F = 247°C.

$[\alpha]_D^{25} = -12,5^\circ$ (c = 1% chloroforme).

Stade B : 17 α -éthynyl 3,3-/éthane diyl bis (oxy)/ 11 β -(4-diméthylaminophénol) estr-9-èn-5 α -17 β -diol.

20 A 0,8 g de produit obtenu au stade A dans 8 cm³ d'éthylène diamine, on ajoute 1 g de complexe acétylure de lithium éthylène diamine, puis maintient sous agitation et sous gaz inert à ~ 50°C pendant 1 heure et demie. On refroidit à 20°C puis verse dans une solution de chlorure d'ammonium. On extrait à l'éther et au chloïure de méthylène. On sèche la phase organique et évapore le solvant. On chromatographie le résidu sur silice en éluant au mélange benzène-acétate d'éthyle (7-3), recristallise le produit obtenu dans l'éther isopropylique et obtient 0,43 g de produit attendu. F = 199°C.

30 $[\alpha]_D^{25} = -43^\circ \pm 1,5^\circ$ (c = 1% chloroforme).

Stade C : 17 α -éthynyl 17 β -hydroxy 11 β -(4-diméthylaminophénol) estra-4,9-dièn-3-one.

A une solution de 0,25 g de produit obtenu au stade B, dans 6 cm³ de méthanol, on ajoute 1 cm³ d'acide chlorhydrique 2N. On agite pendant 40 minutes à 20°C, verse dans de l'eau contenant 2,5 cm³ d'hydroxyde de sodium 1N, extrait à l'éther, sèche la phase organique et évapore le solvant. On chromatographie le résidu sur silice en éluant au mélange benzène-acétate d'éthyle (7-3), et obtient 0,25 g de produit attendu.

40 Analyse : C₂₈ H₃₃ NO₂ (415,54)

Calculé : C% 80,92 H% 8,00 N% 3,37

Trouvé : 80,7 8,1 3,1

Exemple 18 : 17 α -éthynyl 17 β -hydroxy 11 β -(4-diméthylaminophényl) estra 4,9-dièn-3-one.

5 Stade A : 11 β -(4-diméthylaminophényl) 3,3-/1,2-éthane diyl bis (oxy) / 5 α -17 β -dihydroxy 17 α -éthynyl estr-9-ène.

On dissout sous gaz inerte 6 g de produit obtenu au stade A de l'exemple 7, dans 180 cm³ de tétrahydrofurane, puis ajoute 12,25 g du complexe acétilure de lithium-éthylène diamine.

10 On porte la température à 55°C, agite pendant 4 heures, refroidit, puis verse dans 600 cm³ d'une solution saturée glacée de chlorure d'ammonium. On extrait à l'éther, lave la phase organique avec une solution saturée de chlorure de sodium, sèche et évapore le solvant. On purifie le résidu obtenu par chromatographie sur silice en éluant au mélange benzène-acétate d'éthyle (7-3) à 1 pour mille de triéthylamine et obtient 4,5 g de produit attendu que l'on peut recristalliser dans le mélange chlorure de méthylène-oxyde de diisopropyle. F = 202°C.

$[\alpha]_D = -47,5^\circ \pm 1,5^\circ$ (c = 1% chloroforme)

20 Stade B : 17 α -éthynyl 17 β -hydroxy 11 β -(4-diméthylaminophényl) estra 4,9-dièn-3-one.

On mélange 2 g du produit obtenu au stade A dans 50 cm³ d'éthanol à 95%. On ajoute à la suspension 5 cm³ d'acide chlorhydrique 2N. On maintient sous agitation pendant 1 heure à 20°C, 25 ajoute 100 cm³ d'éther éthylique puis 100 cm³ d'une solution 0,25 M de bicarbonate de sodium. On décante, extrait à l'éther, lave la phase organique avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, sèche et évapore à sec. On chromatographie le résidu obtenu sur silice en éluant au mélange éther de pétrole-acétate d'éthyle (6-4) et isole 1,52 g de produit attendu que l'on peut recristalliser dans l'oxyde de diisopropyle. F = 172°C.

$[\alpha]_D^{20} = +182^\circ \pm 2,5^\circ$ (c = 1% chloroforme).

Exemple 19 : 17 β -hydroxy 11 β -(3-diméthylaminophényl) 17 α -(prop-1-vnyl) estra-4,9-dièn-3-one.

Stade A : 11 β -(3-diméthylaminophényl) 3,3-/1,2-éthane diyl bis (oxy) / 17 α -(prop-1-vnyl) estr-9-én-5 α -17 β -diol.

Préparation du magnésien.

On mélange sous gaz inerte 1,46 g de magnésium et 5 cm³ de tétrahydrofurane anhydre. On introduit en 45 minutes en maintenant

la température vers 50°C, 10 g de métabromodiméthylaniline dans 45 cm³ de tétrahydrofurane anhydre. (La réaction a été amorcée par addition de dibromométhane). On maintient pendant 1 heure sous agitation et obtient une solution 0,95 M du magnésien attendu.

5

Condensation

On mélange sous gaz inerte 3,7 g de 3,3-/1,2-éthylène dioxy bis (oxy)/ 17 α -(prop-1-ynyl) estr-9 (11) èn-5 α -10 α -époxy 17 β -ol, 74 cm³ de tétrahydrofurane anhydre et 99 mg de chlorure cuivreux. On refroidit à 0,+5°C, puis ajoute en 30 minutes 42,2 cm³ de la solution de magnésien obtenue ci-dessus. On agite pendant 30 minutes à 0,+5°C, verse dans une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium, extrait à l'éther, lave la phase organique avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, sèche et évapore le solvant. On chromatographie le résidu sur silice en éluant au mélange chlorure de méthylène-acétone (9-1) à 1 pour mille de triéthylamine. On obtient 3,5 g de produit attendu. F = 262°C.

15

16

17

18

19

20

21

22

23

24

25

26

27

28

29

30

31

32

33

34

35

36

37

38

39

40

41

42

43

44

45

46

47

48

49

50

51

52

53

54

55

56

57

58

59

60

61

62

63

64

65

66

67

68

69

70

71

72

73

74

75

76

77

78

79

80

81

82

83

84

85

86

87

88

89

90

91

92

93

94

95

96

97

98

99

100

101

102

103

104

105

106

107

108

109

110

111

112

113

114

115

116

117

118

119

120

121

122

123

124

125

126

127

128

129

130

131

132

133

134

135

136

137

138

139

140

141

142

143

144

145

146

147

148

149

150

151

152

153

154

155

156

157

158

159

160

161

162

163

164

165

166

167

168

169

170

171

172

173

174

175

176

177

178

179

180

181

182

183

184

185

186

187

188

189

190

191

192

193

194

195

196

197

198

199

200

201

202

203

204

205

206

207

208

209

210

211

212

213

214

215

216

217

218

219

220

221

222

223

224

225

226

227

228

229

230

231

232

233

234

235

236

237

238

239

240

241

242

243

244

245

246

247

248

249

250

251

252

253

254

255

256

257

258

259

260

261

262

263

264

265

266

267

268

269

270

271

272

273

274

275

276

277

278

279

280

281

282

283

284

285

286

287

288

289

290

291

292

293

294

295

296

297

298

299

300

301

302

303

304

305

306

307

308

309

310

311

312

313

314

315

316

317

318

319

320

321

322

323

324

325

326

327

328

329

330

331

332

333

334

335

336

337

338

339

340

341

342

343

344

345

346

347

348

349

350

351

352

353

354

355

356

357

358

359

360

361

362

363

364

365

366

367

368

369

370

371

372

373

374

375

376

377

378

379

380

381

382

383

384

385

386

387

388

389

390

391

392

393

394

395

396

397

398

399

400

401

402

403

404

405

406

407

408

409

410

411

412

413

414

415

416

417

418

419

420

421

422

423

424

425

426

427

428

429

430

431

432

433

434

435

436

437

438

439

440

441

442

443

444

445

446

447

448

449

450

451

452

453

454

455

456

457

458

459

460

461

462

463

464

465

466

467

468

469

470

471

472

473

474

475

476

477

478

479

480

481

482

483

484

485

486

487

488

489

490

491

492

493

494

495

496

497

498

499

500

501

502

503

504

505

506

507

508

509

510

511

512

513

514

515

516

517

518

519

520

521

522

523

524

525

526

527

528

529

530

531

532

533

534

535

536

537

538

539

540

541

542

543

544

545

546

547

548

549

550

551

552

553

554

555

556

557

558

559

560

561

562

563

564

565

566

567

568

569

570

571

572

573

574

575

576

577

578

579

580

581

582

583

584

585

586

587

588

589

590

591

592

593

594

595

596

597

598

599

600

601

602

603

604

605

606

607

608

609

610

611

612

613

614

615

616

617

618

619

620

621

622

623

624

625

626

627

628

629

630

631

632

633

634

635

636

637

638

639

640

641

642

643

644

645

646

647

648

649

650

651

652

653

654

655

656

657

658

659

660

661

662

663

664

665

666

667

668

669

670

671

672

673

674

675

676

677

678

679

680

681

682

683

684

685

686

687

688

689

690

691

692

693

694

695

696

697

698

699

700

701

702

703

704

705

706

707

708

709

710

711

712

713

714

715

716

717

718

719

720

721

722

723

724

725

726

727

728

729

730

731

732

733

734

735

736

737

738

739

740

741

742

743

744

745

746

747

748

749

750

751

752

753

754

755

756

757

758

759

760

761

762

763

764

765

766

767

768

769

770

771

772

773

774

775

776

777

778

779

780

781

782

783

784

785

786

787

788

789

790

791

792

793

794

795

796

797

798

799

800

801

802

803

804

805

806

807

808

809

810

811

812

813

814

815

816

817

818

819

820

821

822

823

824

825

826

827

828

829

830

831

832

833

834

835

836

837

838

839

840

841

842

843

844

845

846

847

848

849

850

851

852

853

854

855

856

857

858

859

860

861

862

863

864

865

866

867

868

869

870

871

872

873

874

875

876

877

878

879

880

881

882

883

884

885

886

887

888

889

890

891

892

893

894

895

896

897

898

899

900

901

902

903

904

905

906

907

908

909

910

911

912

913

914

915

916

917

918

919

920

921

922

923

924

925

926

927

928

929

930

931

932

933

934

935

936

937

938

939

940

941

942

943

944

945

946

947

948

949

950

951

952

953

954

955

956

957

958

959

960

961

962

963

964

965

966

967

968

969

970

971

972

973

974

975

976

977

978

979

980

981

982

983

984

985

986

987

988

989

990

991

992

993

994

995

996

997

998

999

1000

pendant 1 heure, verse dans 100 cm³ une solution 0,2N de thiosulfate de sodium, décante, extrait au chlorure de méthylène, lave la phase organique avec une solution 0,5 M de bicarbonate de sodium, sèche et évapore le solvant. On dissout le résidu 5 dans 20 cm³ de chlorure de méthylène et ajoute 20 cm³ d'oxyde de diisopropyle. On amorce la cristallisation, laisse au repos, essore les cristaux formés et les sèche. On obtient 1,4 g de produit attendu. F = 210°C.

$$\alpha_D = +73,5^\circ \pm 2^\circ \text{ (c = 1% chloroforme).}$$

10 Exemple 21 : 11β-(4-diméthylaminophényl) 17β-hydroxy estra 4,9-dièn-3-one.

On mélange 1 g du produit obtenu au stade A de l'exemple 7 dans 20 cm³ de tétrahydrofurane à 10% d'eau. Après dissolution, on ajoute 106 mg de borohydrure de sodium, agite pendant 15 1 heure, verse dans 200 cm³ d'eau, extrait au chlorure de méthylène, lave la phase organique avec une solution saturée de chlorure de sodium, sèche et évapore le solvant. On obtient 1,3 g de produit 5α-17β-dihydroxy.

On introduit 0,63 g de produit obtenu ci-dessus dans un 20 mélange de 12 cm³ de méthanol et 2,4 cm³ d'acide chlorhydrique 2N. On agite pendant 1 heure 30 à température ambiante, verse dans une solution de bicarbonate de sodium, extrait à l'éther, lave la phase organique avec une solution saturée de chlorure de sodium, sèche et évapore le solvant. On chromatographie le 25 résidu sur silice en éluant au mélange éther de pétrole-acétate d'éthyle (6-4). On tritue le résidu dans l'éther de pétrole, l'essore et obtient 0,38 g de produit attendu. F = 130°C.

$$\alpha_D = +277^\circ \pm 5^\circ \text{ (c = 0,5% chloroforme).}$$

30 Exemple 22 : 17β-hydroxy 11β-(4-diméthylaminophényl) 17α-(prop-2-ényl) estra 4,9-dièn-3-one.

Stade A : 3,3-/1,2-éthane diyl bis (oxy) / 11β-(4-diméthylamino-phényl) 17α-(prop-2-ényl) estr - 9-ène 5α-17β-diol.

Dans 55,5 cm³ d'une solution 0,7 M de bromure d'allyl magnésium dans l'éther, on introduit sous gaz inert à 20°C en 15 35 minutes, une solution de 3,5 g du produit obtenu au stade A de l'exemple 7 dans 35 cm³ de tétrahydrofurane. On agite à 20°C pendant 1 heure, verse dans une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium, extrait à l'éther, lave la phase organique avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, sèche 40 et évapore le solvant. On dissout le résidu obtenu dans 10 cm³

de chlorure de méthylène. On y ajoute 15 cm³ d'oxyde de diisopropyle, concentre, puis laisse au repos. On essore les cristaux formés, les rince à l'oxyde de diisopropyle, les sèche et obtient 2,76 g de produit attendu. F = 198°C.

5 Analyse : C₃₁H₄₃NO₄ (493,69)

Calculé : C% 74,42 H% 8,78 N% 2,83

Trouvé : 74,0 8,7 2,9

Stade B : 17 β -hydroxy 11 β -(4-diméthylaminophényl) 17 α -(prop-2-enyl) estra 4,9-dièn-3-one.

10 On met en suspension 2,2 g du produit obtenu au stade A dans 66 cm³ de méthanol, puis ajoute 4,5 cm³ d'acide chlorhydrique 2N. On agite pendant 30 minutes à 20°C, ajoute 132 cm³ d'oxyde de diéthyle, puis 132 cm³ d'une solution aqueuse 0,25 M de bicarbonate de sodium. On décante, extrait à l'oxyde de diéthyle,

15 lave avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, sèche et évapore le solvant. On chromatographie le résidu sur silice en éluant au mélange benzène-acétate d'éthyle (7-3), reprend le produit obtenu dans un mélange de 15 cm³ d'oxyde de diisopropyle et 7,5 cm³ de chlorure de méthylène, concentre puis

20 laisse au repos. On essore et rince à l'oxyde de diisopropyle les cristaux obtenus, et obtient 1,365 g de produit attendu. F = 182°C.

$[\alpha]_D = +206,5^\circ \pm 3^\circ$ (c = 1% chloroforme).

Exemple 23 : 17 β -hydroxy 11 β -/4-(N,N-diméthylaminométhyl) phényl/ 17 α -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dièn-3-one.

Stade A : 3,3-/1,2-éthane diyl bis (oxy)/ 11 β -/4-(N,N-diméthylaminométhyl) phényl/ 17 α -(prop-1-ynyl) estr-9-én-5 α -17 β -diol. Préparation du magnésien.

30 On mélange sous gaz inerte 5,5 g de magnésium et 10 cm³ de tétrahydrofurane anhydre. On introduit en 1 heure 30 minutes en maintenant la température à +45/50°C, 42,8 g de 4-(N,N-diméthylaminométhyl) bromobenzène dans 190 cm³ de tétrahydrofurane anhydre. La réaction a été amorcée par addition de dibromoéthane. Après la fin d'introduction, on maintient sous agitation pendant 1 heure. On obtient ainsi la solution de magnésien attendue 0,85 M.

35 Addition sur l'époxyde.

On mélange sous gaz inerte 10 g de 3,3-/1,2-éthane diyl bis (oxy)/ 17 α -(prop-1-ynyl) estr-9,(11)-én-5 α -10 α -époxy 17 β -ol, 200 cm³ de tétrahydrofurane anhydre et 0,27 g de chlorure cuivreux. On refroidit à 0,+5°C et introduit en 1 heure 127 cm³ de bis

la solution de magnésien préparée ci-dessus. On agite ensuite 15 minutes, verse dans une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium, extrait à l'éther, lave la phase organique avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, sèche et évapore le solvant. On chromatographie le résidu sur silice en éluant au mélange chlorure de méthylène-méthanol (9-1) à 1 pour mille de triéthylamine. On obtient 10,1 g de produit que l'on cristallise par dissolution dans le chlorure de méthylène et addition de quelques cm³ de méthanol puis d'oxyde de diisopropyle. Après concentration et maintien au repos pendant 6 heures, on essore le produit obtenu et obtient 7,37 g de produit attendu. F = 186°C.

$$\alpha_D = -63^\circ \pm 2,5^\circ \quad (c = 0,5\% \text{ chloroforme}).$$

15 Stade B : 17β -hydroxy 11β -/4-(N,N-diméthylaminométhyl) phényl/ 17α -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dièn-3-one.

On mélange sous gaz inerte 7,37 g du produit obtenu au stade A dans 147,4 cm³ de méthanol et 15 cm³ d'acide chlorhydrique 2N. On agite à 20°C pendant 1 heure, ajoute 300 cm³ d'oxyde de diéthyle et 300 cm³ d'une solution aqueuse 0,25 M de bicarbonate de sodium, décante, extrait à l'oxyde de diéthyle, lave la phase organique avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, sèche et évapore le solvant. On recristallise le produit obtenu en le dissolvant dans un mélange d'oxyde de diisopropyle et de chlorure de méthylène, puis en concentrant la solution et 25 en laissant au repos. On essore et sèche les cristaux formés. On obtient ainsi 3,74 g de produit attendu. F = 190°C.

$$\alpha_D = +84,5^\circ \pm 2^\circ \quad (c = 0,8\% \text{ chloroforme}).$$

Exemple 24 : 17β -hydroxy 11β -(4-pyrrolidinyl phényl) 17α -(prop-1-vnyl) estra 4,9-dièn-3-one.

30 Stade A : 3,3-/1,2-éthane diyl bis (oxy)/ 11β -(4-pyrrolidinyl phényl) 17α -(prop-1-ynyl) estr-9-én- 5α - 17β -diol.

Préparation du magnésien.

On mélange sous gaz inerte 4 g de magnésium et 10 cm³ de tétrahydrofurane anhydre. On introduit en 1 heure en maintenant 35 la température à 45-50°C, 34 g de 4-pyrrolidinyl bromo benzène dans 140 cm³ de tétrahydrofurane anhydre. La réaction a été amorcée par addition de dibromoéthane. On obtient ainsi une solution 1 M de magnésien attendu.

Condensation sur l'époxyde.

40 On mélange sous gaz inerte 8 g de 3,3-/1,2-éthane diyl bis

(oxy) / 5α -10 α -époxy 17 α -(prop-1-ynyl) estr-9 (11) èn-17 β -ol, 160 cm³ de tétrahydrofurane anhydre et 216 mg de chlorure cuivreux. On refroidit à 0, +5°C et introduit en 1 heure 30 minutes 86,4 cm³ de la solution de magnésien préparée ci-dessus. On agite pendant 1 heure, verse dans une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium, extrait à l'oxyde de diéthyle, lave la phase organique avec une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium puis avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, sèche et évapore le solvant. On purifie le résidu par chromatographie sur silice en éluant au mélange chlorure de méthylène-acétone (95-5) à 1 pour mille de triéthylamine. On obtient ainsi 8,3 g de produit attendu que l'on recristallise dans un mélange chlorure de méthylène-éther isopropylique.

F = 185°C.

15 $[\alpha]_D = -67^\circ \pm 1,5^\circ$ (c = 1% chloroforme).

Stade B : 17 β -hydroxy 11 β -(4-pyrrolidinylphényl) 17 α -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dièn-3-one.

On dissout 6,4 g de produit obtenu au stade A dans 128 cm³ de méthanol puis ajoute 13 cm³ d'acide chlorhydrique 2N. On agite à 20°C pendant 1 heure, puis ajoute 256 cm³ d'oxyde de diéthyle et 256 cm³ d'une solution aqueuse 0,25 M de bicarbonate de sodium. On décante, extrait à l'oxyde de diéthyle, lave la phase organique avec une solution aqueuse 0,25 M de bicarbonate de sodium, puis avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, sèche et évapore le solvant. On chromatographie le résidu sur silice en éluant au mélange éther de pétrole-acétate d'éthyle (1-1) et obtient 5,25 g de produit attendu que l'on recristallise dans un mélange chlorure de méthylène-oxyde de diisopropyle. F = 190°C.

30 $[\alpha]_D = +120^\circ \pm 2,5^\circ$ (c = 1,2% chloroforme).

Exemple 25 : 17 β -hydroxy 11 β -(4-diméthylaminophényl) 17 α -éthényl estra 4,9-dièn-3-one.

Stade A : 3,3-/1,2-éthane diyl bis (oxy) / 11 β -(4-diméthylamino-phényl) 17 α -éthényl estr-9-èn-5 α -17 β -diol.

35 On mélange 3 g de produit obtenu au stade B de l'exemple 17 avec 60 cm³ de pyridine anhydre et ajoute 0,6 g de palladium à 5% sur carbonate de calcium. On fait passer un courant d'hydrogène dans le mélange à température ambiante pendant 1 heure. On essore le catalyseur, évapore le filtrat à sec, reprend le résidu au toluène et évapore de nouveau à sec. On obtient ainsi 2,94 g

de produit attendu, utilisé tel quel pour la suite de la synthèse. $F = 181^\circ\text{C}$. Le produit peut être recristallisé dans un mélange chlorure de méthylène-oxyde de diisopropyle. $F = 182^\circ\text{C}$. $[\alpha]_D = -6,5^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,7\%$ chloroforme).

- 5 Stade B : 17β -hydroxy 11β -(4-diméthylaminophényl) 17α -éthénylestra 4,9-dièn-3-one.

On mélange sous gaz inerte 2,94 g du produit obtenu au stade A avec 60 cm³ de méthanol puis ajoute 6,2 cm³ d'acide chlorhydrique 2N. On agite la solution à 20°C pendant 1 heure, ajoute 120 cm³ d'éther et 120 cm³ d'une solution aqueuse à 0,25 M de bicarbonate de sodium, maintient sous agitation pendant 10 minutes, décante et extrait à l'éther. On lave la phase organique avec une solution aqueuse 0,25 M de bicarbonate de sodium puis avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. On séche et évapore le solvant. On obtient 2,65 g de produit que l'on chromatographie sur silice en éluant au mélange benzène-acétate d'éthyle (7-3) puis que l'on cristallise dans un mélange oxyde de diisopropyle-chlorure de méthylène. On obtient finalement 1,51 g de produit attendu. $F = 150^\circ\text{C}$.

- 20 $[\alpha]_D = +243^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,8\%$ chloroforme).

Exemple 26 : 17β -hydroxy 11β -(4-diéthylaminophényl) 17α -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dièn-3-one.

Stade A : 3,3-/1,2-éthane diyl bis (oxy)/ 11β -(4-diéthylamino-phényl) 17α -(prop-1-ynyl) estr-9-ène 5α - 17β -diol.

- 25 Formation du magnésien.

On mélange sous gaz inerte 3,9 g de magnésium dans 10 cm³ de tétrahydrofurane. On ajoute goutte à goutte 34,2 g de 4-(N,N-diéthylamino) bromo benzène dans 110 cm³ de tétrahydrofurane en maintenant la température à environ 35°C. On obtient une solution 1M du magnésien attendu.

Condensation.

On dissout 7,4 g de 3,3-/1,2-éthane diyl bis (oxy)/ 5α - 10 α -époxy 17α -(prop-1-ynyl) estr-9 (11) ène 17β -ol dans 150 cm³ de tétrahydrofurane anhydre. On ajoute 0,25 g de chlorure cuivreux.

- 35 On agite à 0,+5°C sous gaz inerte et ajoute lentement 60 cm³ de la solution de magnésien préparée ci-dessus. On maintient pendant 17 heures sous agitation à 20°C, verse dans une solution aqueuse de chlorure d'ammonium, extrait à l'éther, lave la phase organique avec une solution aqueuse de bicarbonate de sodium, 40 sèche et évapore le solvant. On empâte le résidu à l'éther de

pétrole puis le traite au charbon actif dans l'éther et le recristallise dans l'éther isopropylique. On obtient ainsi 4 g de produit attendu.

$[\alpha]_D = -61^\circ \pm 2,5^\circ$ ($c = 0,7\%$ chloroforme).

- 5 Stade B : 17β -hydroxy 11β -(4-diéthylaminophényl) 17α -(prop-1-yne) estra 4,9-dièn-3-one.

A une solution de 3,12 g de produit obtenu au stade A dans 45 cm³ de méthanol, on ajoute 8 cm³ d'acide chlorhydrique 2N et agite à 20°C sous gaz inerte pendant 45 minutes. On verse 10 dans l'eau, neutralise par addition d'hydroxyde de sodium 2N, extrait au chlorure de méthylène, sèche et évapore le solvant. On chromatographie le résidu sur silice en éluant au mélange benzène-acétate d'éthyle (1-1) et obtient 1,34 g de produit attendu.

- 15 $[\alpha]_D = +144,5^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,8\%$ chloroforme)

Analvse : C₃₁H₃₉NO₂ (457,63)

Calculé : C% 81,36 H% 8,59 N% 3,06

Trouvé : 81,7 8,8 2,09

Le 4-(N,N-diéthylamino) bromo benzène utilisé au départ du 20 stade A a été préparé comme suit..

A une solution de 86 g de N,N-diéthylaniline dans 400 cm³ d'acide acétique, on ajoute goutte à goutte 93 g de brome. Après la fin de l'introduction, on verse dans un mélange eau-glace, extrait au chlorure de méthylène, lave la phase organique avec 25 une solution aqueuse de bicarbonate de sodium, la sèche et évapore le solvant. On obtient 125 g de produit attendu. Eb:0,6 = 97°C..

Exemple 27 : 17β -hydroxy 11β -/4-/méthyl(3-méthylbutyl)amino/ phénvl/ 17α -(prop-1-yne) estra 4,9-dièn-3-one.

- 30 Stade A : 3,3-/1,2-éthane diyl bis (oxy)/ 11β -/4-/méthyl(3-méthyl butyl) amino/ phénvl/ 17α -(prop-1-yne) estr-9-én 5α - 17β -diol.

Préparation du magnésien.

On mélange sous gaz inerte 4,12 g de magnésium et 10 cm³ de tétrahydrofuranne. On introduit quelques cm³ de N-méthyl N-(3-méthylbutyl) 4-bromo benzénamine en solution dans le tétrahydrofuranne et amorce la réaction par addition de 0,2 cm³ de 1,2-di-bromoéthane. On ajoute ensuite en 40 minutes le reste de la solution de N-méthyl N-(3-méthylbutyl) 4-bromo benzénamine dans le tétrahydrofuranne anhydre (32,6 g dans 90 cm³). On laisse 35 ensuite revenir à température ambiante puis maintient sous agi- 40

tation pendant 1 heure. On obtient ainsi une solution 0,9 M du magnésien attendu.

Condensation.

On mélange 8 g de 3,3-/1,2-éthane diyl bis (oxy)/ 5 α -10 α -époxy 17 α -(prop-1-ynyl) estr-9 (11) en 17 β -ol avec 90 cm³ de tétrahydrofurane anhydre et 3,77 g de chlorure cuivreux. On agite pendant 20 minutes à +5°C sous gaz inerte, puis ajoute 100 cm³ de la solution de magnésien préparée ci-dessus. On verse ensuite le mélange dans une solution aqueuse de chlorure d'ammonium, extrait à l'éther additionné de triéthylamine puis au chlorure de méthylène additionné de triéthylamine. On lave les phases organiques réunies par une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, sèche et évapore à sec. On obtient 31,2 g de produit attendu, utilisé tel quel pour le stade suivant. On peut purifier le produit par chromatographie sur silice en éluant au mélange chlorure de méthylène-acétone-triéthylamine (96,5-4,5-0,5).

$[\alpha]_D = -59,5^\circ \pm 2,5^\circ$ ($c = 0,7\%$ chloroforme).

Stade B : 17 β -hydroxy 11 β -/4-/méthyl (3-méthylbutyl) amino/
20 phényl/ 17 α -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dièn-3-one.

On dissout 26 g de produit obtenu au stade A dans 200 cm³ de méthanol puis ajoute 52 cm³ d'acide chlorhydrique 2N. Après 1 heure sous agitation, on verse le mélange dans une solution aqueuse de bicarbonate de sodium, extrait à l'éther, puis au chlorure de méthylène, lave les phases organiques réunies avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, sèche et évapore le solvant. On purifie le produit par chromatographie sur silice en éluant au mélange toluène-acétate d'éthyle (92-8) et obtient 3,23 g de produit attendu.

30 $[\alpha]_D = +125^\circ \pm 3,5^\circ$ ($c = 0,6\%$ chloroforme).

Analyse : C₃₃H₄₃NO₂ (485,71)

Calculé : C% 81,6 H% 8,92 N% 2,88

Trouvé : 81,4 9,0 2,7

L'amine utilisée au départ du stade A a été préparé comme
35 suit.

Stade a : N-méthyl N-(3-méthylbutyl) aniline.

On mélange 86 g de N-méthyl aniline, 500 cm³ de benzène anhydre et 81 g de triéthylamine anhydre. On ajoute goutte à goutte 121 g de bromure d'isoamyle, porte au reflux pendant 40 100 heures. On filtre le mélange, lave le filtrat à l'eau, sèche

et évapore le solvant. On distille le résidu et obtient 90 g de produit attendu. Eb 18 = 132°C.

Stade b : N-méthyl N-(3-méthylbutyl) 4-bromo aniline.

On mélange 64 g de produit obtenu au stade a avec 300 cm³ d'acide acétique, puis ajoute goutte à goutte en 1 heure à environ 15°C, 58 g de brome en solution dans 60 cm³ d'acide acétique. On porte la température à 80°C, agite pendant 8 heures, verse ensuite dans l'eau glacée, extrait au chlorure de méthylène, lave la phase organique avec une solution de bicarbonate de sodium puis à l'eau, sèche et évapore le solvant. On distille le résidu et obtient 70 g de produit attendu. Eb 0,5 = 119°C.

Exemple 28 : 17β-hydroxy 11β-/4-(N,N-diméthylaminoéthylthio) phényl/ 17α-(prop-1-ynyl) estra 4,9-dièn-3-one.

Stade A : 3,3-/1,2-éthane diyl bis (oxy) / 11β-/4-(N,N-diméthylaminoéthylthio) phényl/ 17α-(prop-1-ynyl) estr-9-én 5α-17β-diol.
Préparation du magnésien.

On mélange sous gaz inerte 2 g de magnésium et 15 cm³ de tétrahydrofurane anhydre. On introduit ensuite en 45 minutes en laissant la température s'élever jusqu'à 56°C une solution de 20 g de 4-(N,N-diméthylaminoéthylthio) 1-bromo benzène dans 40 cm³ de tétrahydrofurane anhydre. On a amorcé la réaction par addition de 1,2-dibromoéthane. On laisse ensuite revenir à 20°C puis maintient sous agitation pendant 45 minutes sous gaz inerte. On obtient ainsi une solution 1,05 M du magnésien attendu.

25 Condensation.

On refroidit à -20°C sous gaz inerte 38 cm³ de la solution de magnésien obtenue ci-dessus. On y ajoute 1,730 g de chlorure cuivreux, maintient sous agitation pendant 20 minutes puis ajoute 5 g de 3,3-/1,2-éthane diyl bis (oxy) / 5α-10α-époxy 17α-(prop-1-ynyl) estr-9 (11) én 17β-ol dans 50 cm³ de tétrahydrofurane anhydre. On maintient à 20°C sous gaz inerte pendant 2 heures 45 minutes. On verse le mélange dans 600 cm³ d'eau glacée, contenant 60 g de chlorure d'ammonium. On maintient sous agitation pendant 45 minutes, décante, extrait la phase aqueuse par de l'oxyde de diéthyle additionné de triéthylamine, lave les phases organiques réunies par une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, sèche et évapore le solvant. On chromatographie le résidu sur alumine en éluant au mélange chlorure de méthylène-acétone (95-5) et obtient 10,3 g de produit attendu.

Absorption à 3600 cm^{-1} (OH), 2240 cm^{-1} ($\text{C}\equiv\text{C}$) 1705 et 1670 cm^{-1} (CO et CO conjugué) 1615 et 1490 cm^{-1} (bandes aromatiques).

Stade B : 17β -hydroxy 11β -/4-(N,N -diméthylaminoéthylthio) phényle/ 17α -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dièn-3-one.

- 5 On mélange sous gaz inerte $10,3\text{ g}$ de produit obtenu au stade A avec 72 cm^3 de méthanol puis ajoute $20,6\text{ cm}^3$ d'acide chlorhydrique 2N. On maintient sous agitation à 20°C pendant 1 heure 15 minutes, neutralise par addition d'une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium, ajoute 200 cm^3 d'oxyde de diéthyle, décante, extrait à l'oxyde de diéthyle, lave les phases organiques réunies par une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, sèche et concentre à sec. On chromatographie le résidu sur silice en éluant au mélange chlorure de méthylène-méthanol (9-1) et obtient 3 g de produit attendu que l'on cristallise par empâtement dans l'oxyde de diisopropyle. $F = 145^\circ\text{C}$.
- 10 $/D = +125^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1\%$ chloroforme).
- 15 L'amine utilisée au départ du stade A a été préparée comme suit.

- On dissout 20 g de soude en pastilles dans 500 cm^3 d'éthanol.
- 20 On dissout par ailleurs $23,5\text{ g}$ de chlorhydrate de chloroéthyldiméthylamine dans 75 cm^3 d'éthanol, puis ajoute 160 cm^3 de la solution de soude préparée ci-dessus. On dissout par ailleurs 30 g de parabromothiophénol dans 100 cm^3 d'éthanol puis ajoute 160 cm^3 de la solution de soude préparée ci-dessus. On ajoute ensuite en 25 2 minutes à 20°C , la solution d'amine préparée ci-dessus. On porte au reflux pendant 3 heures, évapore le solvant, ajoute de l'eau, extrait au chlorure de méthylène, lave la phase organique avec une solution aqueuse $0,1\text{ N}$ de soude puis à l'eau, sèche et évapore le solvant.. On distille le résidu et obtient $35,5\text{ g}$ de 30 produit attendu. $E_b 0,1 = 110^\circ\text{C}$.

Exemple 29 : 11β -(4-diméthylaminophényle) 17β -hydroxy 21-(triméthylsilyl) (17α) 19-nor pregn-4,9-dièn-20-vn-3-one.

Stade A : 11β -(4-diméthylaminophényle) 3,3-/1,2-éthane diyl bis(oxy)/ 21-(triméthylsilyl) (17α) 19-nor pregn-9-èn-20-yn 5 α - 17β -diol.

- On mélange sous gaz inerte 13 cm^3 d'une solution $1,6\text{M}$ de bromure d'éthyl magnésium dans le tétrahydrofurane, avec 13 cm^3 de tétrahydrofurane anhydre. On agite pendant 5 minutes à $0,+\!5^\circ\text{C}$ puis ajoute goutte à goutte $3,4\text{ cm}^3$ de triméthylsilyl acétylène.
- 40 On laisse remonter la température à 20°C et poursuit l'agitation

pendant 20 minutes, puis introduit goutte à goutte une solution de 1,12 g du produit obtenu au stade A de l'exemple 7 dans 10cm³ de tétrahydrofurane anhydre. On maintient pendant 16 heures à température ambiante sous agitation, verse dans une solution aqueuse de chlorure d'ammonium, agite pendant 10 minutes à température ambiante, extrait au chlorure de méthylène, lave la phase organique avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, sèche et évapore le solvant. On chromatographie le résidu sur silice en éluant au mélange éther de pétrole-acétate d'éthyle (6-4) et obtient 680 mg de produit attendu.

$$[\alpha]_D = -76,5^\circ \pm 3^\circ \text{ (c = 0,5% chloroforme).}$$

Stade B : 11β-(4-diméthylaminophényl) 17β-hydroxy 21-(triméthylsilyl) (17α) 19-nor pregra 4,9-dièn-20-yn-3-one.

On mélange 562 mg du produit obtenu au stade A avec 15 cm³ de méthanol et 1 cm³ d'acide chlorhydrique 2N. On maintient sous agitation à température ambiante pendant 40 minutes, verse dans une solution aqueuse de bicarbonate de sodium, extrait à l'éther, lave la phase organique avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, sèche et évapore le solvant. On chromatographie le résidu sur silice en éluant au mélange éther de pétrole-acétate d'éthyle (6-4) et obtient 364 mg de produit attendu.

$$[\alpha]_D = +97,5^\circ \pm 3^\circ \text{ (c = 0,35% chloroforme).}$$

Analyse : C₃₁H₄₁NO₂Si (487,76)

Calculé : C% 76,33 H% 8,47 N% 2,87

Trouvé : 76,4 8,7 2,8

Exemple 30 : N-oxyde de 17β-hydroxy 11β-/4-(N,N-diméthylaminométhyl) phénvl/ 17α-(prop-1-ynvl) estra 4,9-dièn-3-one.

On dissout 1,4 g de produit obtenu à l'exemple 23 dans 28 cm³ de chlorure de méthylène puis introduit en 15 minutes à 0,+5°C une solution de 0,64 g d'acide métachloroperbenzoïque dans 12,8 cm³ de chlorure de méthylène. On agite pendant 1 heure à 0,+5°C puis verse dans une solution aqueuse 0,2N de thiosulfate de sodium, décante, extrait au chlorure de méthylène, lave par une solution aqueuse de bicarbonate de sodium, sèche et évapore à sec. On chromatographie le résidu sur silice en éluant au mélange chlorure de méthylène-méthanol (8-2) et obtient 1,28 g de produit attendu que l'on dissout dans un mélange chlorure de méthylène-oxyde de diisopropyle. On essore les cristaux formés, les sèche et obtient 1,075 g de produit attendu. F = 215°C.

$$[\alpha]_D = +74,5^\circ \pm 2,5^\circ \text{ (c = 0,7% chloroforme).}$$

Exemple 31 : Hémifumarate du 17 β -hydroxy 11 β -/4-(N,N-diméthylaminométhyl) phényl/ 17 α -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dièn-3-one.

On mélange 1,44 g du produit obtenu à l'exemple 23 dans 2,88 cm³ d'éthanol puis ajoute un mélange de 0,378 g d'acide fumrique dans 4,54 cm³ d'éthanol. On agite la suspension pendant 30 minutes à 60°C, laisse la température revenir à 20°C, et maintient sous agitation. On évapore le solvant, reprend le résidu à l'éther, essore, sèche et obtient 1,70 g de produit attendu. F = 160°C.

10 $[\alpha]_D = +70,5^\circ \pm 2,5^\circ$ (c = 0,8% chloroforme).

Exemple 32 : 17 β -hydroxy 11 β -/4-(N,N-dipropylamino) phényl/ 17 α -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dièn-3-one.

Stade A : 3,3-/1,2-éthane diyl bis (oxy)/ 11 β -/4-(N,N-dipropylamino) phényl/ 17 α -(prop-1-ynyl) estr-9-én 5 α -17 β -diol.

15 Préparation du magnésien.

On mélange sous gaz inerte 5 g de magnésium avec 15 cm³ de tétrahydrofurane anhydre. On ajoute goutte à goutte une solution de 52 g de 4-bromo N,N-dipropylaniline dans 110 cm³ de tétrahydrofurane en maintenant la température à 40°C. On obtient 20 ainsi une solution 1,1 M de magnésien attendu.

Condensation.

On mélange sous gaz inerte une solution de 5,55 g de 3,3-/1,2-éthane diyl bis (oxy)/ 5 \times 10 α -époxy 17 α -(prop-1-ynyl) estr-9 (11)-én 17 β -ol obtenu au stade A de l'exemple 7 avec 200 mg de 25 chorure cuivreux. On agite à 0,+5°C, puis ajoute en 15 minutes 50 cm³ de la solution de magnésien obtenue ci-dessus. On agite ensuite pendant 1 heure à 20°C, verse dans une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium, extrait à l'éther, sèche la phase organique et évapore le solvant. On chromatographie le résidu 30 sur silice en éluant au mélange toluène-acétate d'éthyle (7-3) et obtient 6,3 g de produit attendu.

$[\alpha]_D = -56^\circ \pm 2^\circ$ (c = 0,8% chloroforme).

Analvse : C₃₅H₄₉NO₄ (547,75)

Calculé : C% 76,74 H% 9,02 N% 2,56

35 Trouvé : 76,6 9,2 2,5

Stade B : 17 β -hydroxy 11 β -/4-(N,N-dipropylamino) phényl/ 17 α -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dièn-3-one.

A une solution de 5,83 g de produit obtenu au stade A dans 80 cm³ de méthanol on ajoute 10 cm³ d'acide chlorhydrique 2N et 40 agite à 20°C pendant 50 minutes. On neutralise par addition de

soude N, évapore le solvant sous pression réduite et reprend le résidu au chlorure de méthylène. On lave la phase organique à l'eau, sèche et évapore le solvant. On chromatographie le résidu sur silice en éluant au mélange toluène-acétate d'éthyle (75-25) et obtient 3,81 g de produit attendu.

Spectre IR (chloroforme)

Absorption à 3600 cm^{-1} (OH), 1654 cm^{-1} (C=O), 1610-1595-1558 et 1517 cm^{-1} ($\Delta 4,9 +$ bandes aromatiques), 2240 cm^{-1} (C=C).

- Les produits ci-après constituent des exemples d'autres produits pouvant être obtenus par le procédé de l'invention :
- la 11β -/4-(N-éthyl N-méthylamino) phényl/ 17β -hydroxy 17α -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dièn-3-one ($F = 174^\circ\text{C}$; $\alpha_D = +149^\circ \pm 2,5^\circ$ ($c=1\% \text{CHCl}_3$))
 - la 17β -hydroxy 11β -/N-méthyl 2,3-dihydro 1H-indol-5-yl/ 17α -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dièn-3-one ($F = 176^\circ\text{C}$; $\alpha_D = +133^\circ \pm 3^\circ$ - $c = 0,8\% \text{CHCl}_3$);
 - le 11β -(4-diméthylaminophényl) 3-hydroxyimino 17α -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dièn- 17β -ol, isomère Z ($F = 260^\circ\text{C}$; $\alpha_D = 141^\circ \pm 3,5^\circ$ - $c = 0,8\% \text{CHCl}_3$);
 - le 11β -(4-diméthylaminophényl) 3-hydroxyimino 17α -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dièn- 17β -ol (isomère E) ($F = 220^\circ\text{C}$; $\alpha_D = +164^\circ \pm 3,5^\circ$ - $c = 0,8\% \text{CHCl}_3$);
 - le N-oxyde de 17β -hydroxy 11β -(4-pyrrolidylphényl) 17α -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dièn-3-one ($F = 220^\circ\text{C}$; $\alpha_D = +88^\circ \pm 2,5^\circ$ - $c = 0,75\% \text{CHCl}_3$);
 - la 17β -hydroxy 11β -/4-N-méthyl N-(1-méthyléthyl) aminophényl/ 17α -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dièn-3-one ($\alpha_D = +140^\circ \pm 3,5^\circ$ - $c = 0,5\% \text{CHCl}_3$);
 - le N-oxyde de 11β -/4-(N,N-diméthylaminoéthyloxy) phényl/ 17β -hydroxy 17α -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dièn-3-one ($\alpha_D = +60,5^\circ \pm 1,2\% \text{CHCl}_3$);
 - le N-oxyde de 17β -hydroxy 11β -/(N-méthyl) 2,3-dihydro 1H-indol-5-yl/ 17α -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dièn-3-one ($\alpha_D = +103^\circ \pm 2,5^\circ$ - $c = 0,8\% \text{CHCl}_3$);
 - la 17β -hydroxy 11β -/4-(N-méthyl N-triméthylsilylméthyl) amino-phényl/ 17α -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dièn-3-one;
 - la 17β -hydroxy 11β -/4-(N-méthyl N-diméthylaminoéthyl) amino-phényl/ 17α -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dièn-3-one;
 - la 17β -hydroxy 11β -/4-(N-méthyl pipérazin-1-yl) phényl/ 17α -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dièn-3-one;
 - la 17 -hydroxyimino 11β -(4-diméthylaminophényl) estra 4,9-dièn-3-one. $/\alpha_D = +207,5^\circ \pm 3,5^\circ$ ($c = 1\% \text{CHCl}_3$);

- le 3(E)-hydroxyimino 17-hydroxyimino 11β -(4-diméthylaminophénol) estra 4,9-dièn-3-one ($\alpha_D = +195^\circ \pm 3^\circ - c = 1\% \text{ CHCl}_3$);
- le 3(Z)-hydroxyimino 17-hydroxyimino 11β -(4-diméthylaminophénol) estra 4,9-dièn-3-one ($\alpha_D = +163^\circ \pm 2,5^\circ - c = 0,6\% \text{ CHCl}_3$).

5

ETUDE PHARMACOLOGIQUE

Etude de l'activité des produits sur les récepteurs hormonaux.

Récepteur minéralocorticoïde du rein du rat.

Des rats mâles Sprague-Dawley EOPS, pesant 140 à 160g, surrénalectomisés depuis 4 à 8 jours sont sacrifiés et leurs 10 reins sont perfusés *in situ* avec 50 ml d'un tampon Tris 10m M-Saccharose 0,25 M, HCl ph 7,4. Les reins sont ensuite prélevés, décapsulés et homogénéisés à 0°C à l'aide d'un Potter polytétrafluoroéthylène-verre (1 g de tissu pour 3 ml de tampon). L'homogénat est centrifugé pendant 10 mn à 800 g, à 0°C.

15 Afin d'éliminer la fixation de l'aldostérone tritiée sur le récepteur glucocorticoïde, le 11β , 17β dihydroxy 21-méthyl pregra 1,4,6-trien 20-yn 3-one stéroïde se fixant uniquement sur le récepteur glucocorticoïde est additionné au surnageant à la concentration finale de 10^{-6}M . Ce surnageant 20 est ultracentrifugé à 105 000 g pendant 60 mn à 0°C. Des aliquotes du surnageant ainsi, obtenu, sont incubées à 0°C avec une concentration constante (T) d'aldostérone tritiée en présence de concentrations croissantes ($0-2500 \cdot 10^{-9}\text{M}$) d'aldostérone froide ou du produit froid à 25 étudier. Après un temps (t) d'incubation, la concentration d'aldostérone tritiée liée (B) est mesurée par la technique d'adsorption au charbon-dextran.

Récepteur androgène de la prostate de rat

Des rats mâles Sprague Dawley EOPS de 160 à 200 g 30 sont castrés. 24 heures après la castration, les animaux sont sacrifiés; les prostates sont prélevées, pesées et homogénéisées à 0°C à l'aide d'un Potter polytétrafluoroéthylène-verre dans une solution tamponnée TS (Tris 10mM, saccharose 0,25 M, HCl pH 7,4) (1 g de tissu pour 5 ml de TS). 35 L'homogénat est ensuite ultracentrifugé (105 000 g x 60 mn) à 0°C. Des aliquotes du surnageant ainsi obtenu sont incubées à 0°C pendant deux heures avec une concentration constante (T) de produit P (17 β -hydroxy-17 α -méthyl-estra-4,9,11-trien-3-one) en présence de concentrations croissantes (0 - 1000 10^{-9}M) soit de P froid, soit de testostérone 40

froide, soit du produit à tester. La concentration de P tritié lié (B) est ensuite mesurée dans chaque incubat par la technique d'adsorption au charbon-dextran.

Récepteur Progestogène de l'utérus de lapine.

5 Des lapines impubères d'environ 1 kg reçoivent une application cutanée de 25 µg d'estradiol. 5 jours après ce traitement, les animaux sont sacrifiés; les utérus sont prélevés, pesés et homogénéisés à 0°C à l'aide d'un Potter polytétrafluoroéthylène-verre dans une solution tamponnée TS
10 (Tris 10mM saccharose 0,25 M, HCl pH 7,4)(1 g de tissu pour 50 ml de TS).

L'homogénat est ensuite ultracentrifugé (105 000 g x 90 mn) à 0°C. Des aliquotes du surnageant ainsi obtenu sont incubées à 0°C pendant un temps (t), avec une concentration 15 constante (T) de Produit R tritié (17,21-diméthyl 19-nor-4,9-pregnadiène-3,20-dione) en présence de concentrations croissantes ($0 - 2500 \cdot 10^{-9}$ M) soit de R froid, soit de progestérone froide, soit du produit froid à tester. La concentration de R tritié lié (B) est ensuite mesurée dans chaque incubat par la technique d'adsorption au charbon dextran.
20

Récepteur glucocorticoïde du thymus de rat

Des rats mâles Sprague Dawley EOPS de 160 à 200 g sont surrénalectomisés. 4 à 8 jours après cette ablation, les animaux sont sacrifiés, et les thymus sont prélevés et homogénéisés à 0°C dans un tampon Tris 10mM, saccharose 0,25M, dithiothreitol 2mM, HCl pH 7,4, à l'aide d'un Potter polytétrafluoroéthylène-verre (1 g de tissu pour 10 ml de TS). L'homogénat est ensuite ultracentrifugé (105 000 g x 90 mn) à 0°C. Des aliquotes du surnageant ainsi obtenu sont incubées à 0°C 25 pendant un temps (t) avec une concentration constante (T) de dexaméthasone tritiée en présence de concentrations croissantes ($0 - 2500 \cdot 10^{-9}$ M) soit de dexaméthasone froide, soit du produit froid à tester. La concentration de la dexaméthasone tritiée liée (B) est ensuite mesurée dans chaque incubat par 30 la technique d'adsorption au charbon-dextran.
35

Récepteur estrogène de l'utérus de souris

Des souris femelles impubères âgées de 18 à 21 jours sont sacrifiées; les utérus sont prélevés puis homogénéisés à 0°C à l'aide d'un Potter polytétrafluoroéthylène-verre dans 40 une solution tamponnée TS(Tris 10mM, saccharose 0,25M HCl

0057115

pH 7,4) (1 g de tissu pour 25 ml de TS). L'homogénat est ensuite ultracentrifugé (105 000 g x 90 mn) à 0°C. Des aliquotes du surnageant ainsi obtenu sont incubées à 0°C pendant un temps (t) avec une concentration constante (T) d'estadiol tritié en présence de concentrations croissantes ($0 - 1000 \cdot 10^{-9} M$) soit d'estadiol froid, soit du produit froid à tester. La concentration d'estadiol tritié lié (B) est ensuite mesurée dans chaque incubat par la technique d'adsorption au charbon-dextran.

10 . Calcul de l'affinité relative de liaison

Le calcul de l'affinité relative de liaison (ARL) est identique pour tous les récepteurs.

On trace les 2 courbes suivantes : le pourcentage de l'hormone tritiée liée $\frac{B}{T}$ en fonction du logarithme de la 15 concentration de l'hormone de référence froide et $\frac{B}{T}$ en fonction du logarithme de la concentration du produit froid testé.

On détermine la droite d'équation $I_{50} = (\frac{B}{T} \text{ max} + \frac{B}{T} \text{ min})/2$.

$\frac{B}{T} \text{ max}$ = Pourcentage de l'hormone tritiée liée pour une incubation de cette hormone tritiée à la concentration (T).

$\frac{B}{T} \text{ min}$ = Pourcentage de l'hormone tritiée liée pour une incubation de cette hormone tritiée à la concentration (T) en présence d'un grand excès d'hormone froide ($2500 \cdot 10^{-9} M$).

Les intersections de la droite I_{50} et des courbes permettent d'évaluer les concentrations de l'hormone de référence froide (CH) et du produit froid testé (CX) qui inhibent de 50% la liaison de l'hormone tritiée sur le récepteur.

L'affinité relative de liaison (ARL) du produit testé est déterminée par l'équation $ARL = 100 \frac{(CH)}{(CX)}$.

30 Les résultats obtenus sont les suivants :

0057115

Produit de l'exemple	Temps d'incubation à 0°C	Minéralo- corticoïde				Androgène				Progestogène				Gluco- corticoïde				Estrogène			
		2H	4H	24H	24H	2H	4H	24H	2H	4H	24H	2H	4H	24H	2H	4H	24H	2H	4H	24H	2H
4	-	-	0	-	-	20	74	-	640	-	270	265	-	0	-	-	-	-	-	-	-
17	-	-	0	-	-	68	81	-	351	-	279	235	-	0	-	-	-	-	-	-	-
14	-	-	-	-	-	0	41	-	250	-	46	94	-	0	-	-	-	-	-	-	-
8	-	-	0	-	-	14,7	81	-	268	-	212	167	-	0	-	-	-	-	-	-	-
10	-	-	0	-	-	32	78	-	467	-	254	292	-	0	-	-	-	-	-	-	-
11	-	-	0	-	-	9,8	6,3	-	8,3	-	9	14	-	0	-	-	-	-	-	-	-
16	-	-	1,7	-	-	29	129	-	166	-	283	259	-	0	-	-	-	-	-	-	-
12	-	-	0	-	-	2,8	0,6	-	0,4	-	5,3	6,2	-	0	-	-	-	-	-	-	-
6	-	-	0,8	-	-	7,3	10	-	4,3	-	171	118	-	0	-	-	-	-	-	-	-
20	-	-	-	-	-	2,2	1,1	-	2,5	-	7,8	5	-	0	-	-	-	-	-	-	-
22	-	-	0,3	-	-	8	175	-	843	-	178	221	-	0	-	-	-	-	-	-	-
29	-	-	0	-	-	4,6	15,2	-	38	-	79	104	-	0	-	-	-	-	-	-	-

Conclusion :

Les produits étudiés et plus particulièrement les produits des exemples 4, 17, 10, 16 et 22 présentent une affinité très marquée pour les récepteurs glucocorticoïde et progestogène, 5 ainsi qu'une légère affinité pour le récepteur androgène. Par contre, ces produits ne présentent aucune activité sur les récepteurs minéralocorticoïde et estrogène.

Des résultats obtenus, on peut conclure que les produits peuvent présenter une activité agoniste ou antagoniste des 10 glucocorticoïdes, des progestogènes et des androgènes.

II - Etude de l'activité anti-inflammatoire du produit de l'exemple 4.

L'activité antiinflammatoire a été recherchée selon le test classique du granulome.

15 Dans la technique utilisée, modification de la méthode de R. MEIER et Coll. (*Experientia*, 1950, 6, 469), des rats Wistar conventionnels femelles, pesant de 100 à 110 g, reçoivent une implantation de deux pellets de coton de 10 mg chacun sous la peau du thorax. Le traitement sous cutané 20 qui commence aussitôt après cette implantation, dure 2 jours à raison de 2 injections par jour; seize heures après la dernière injection, soit le troisième jour, les animaux sont sacrifiés.

Les pellets, entourés de tissu de granulome formé, 25 sont pesés à l'état frais, puis après séjour de dix-huit heures à 60°C : le poids du granulome est obtenu par déduction du poids initial du coton.

Les thymus sont également prélevés et pesés afin de déterminer l'activité thymolytique du produit .

30 A la dose de 50 mg/kg administrée par voie sous-cutanée, le produit de l'exemple 4 ne montre aucun effet glucocorticoïde antiinflammatoire ou thymolytique.

III - Activité antiglucocorticoïde.

La technique utilisée découle de la méthode décrite 35 par Daune et Coll dans *Molecular Pharmacology* 13, 948 - 955 (1977) "The relationship between glucocorticoid structure and effects upon thymocytes", pour des thymocytes de souris.

Des thymocytes de rats surrenalectomisés sont incubés à 37°C pendant 3 heures, dans un milieu nutritif renfermant $5 \cdot 10^{-8}$ M de dexaméthasone, en présence ou non d'un produit à étudier à différentes concentrations. On ajoute l'uridine tritiée, et poursuit l'incubation pendant une heure. On refroidit les incubats, les traite avec une solution d'acide trichloroacétique à 5%, les filtre sur papier Whatman GF/A, les lave trois fois à l'aide d'une solution d'acide trichloroacétique à 5%. On détermine la radioactivité retenue par le filtre.

Les glucocorticoïdes et en particulier la dexaméthasone, provoquent une diminution de l'incorporation d'uridine tritiée. Les produits testés et, plus particulièrement, les produits des exemples 4, 14, 8, 10, 11, 16, 6, 20 et 22 s'opposent à cet effet.

Produit de l'exemple	5.10 ⁻⁸ Dexaméthasone + Produit testé	% d'inhibition de l'effet de la Dexaméthasone
4	10 ⁻⁸ M	30
	10 ⁻⁷ M	70
	10 ⁻⁶ M	90
14	10 ⁻⁸ M	18
	10 ⁻⁷ M	57
	10 ⁻⁶ M	*
8	10 ⁻⁸ M	22
	10 ⁻⁷ M	53
	10 ⁻⁶ M	*
10	10 ⁻⁸ M	57
	10 ⁻⁷ M	85
	10 ⁻⁶ M	*
11	10 ⁻⁸ M	14
	10 ⁻⁷ M	34
	10 ⁻⁶ M	75
16	10 ⁻⁸ M	28
	10 ⁻⁷ M	60
	10 ⁻⁶ M	99
6	10 ⁻⁸ M	5
	10 ⁻⁷ M	15
	10 ⁻⁶ M	83
20	10 ⁻⁸ M	4
	10 ⁻⁷ M	21
	10 ⁻⁶ M	50
22	10 ⁻⁸ M	16
	10 ⁻⁷ M	69
	10 ⁻⁶ M	*

* A la dose de 10⁻⁶M, l'inhibition de l'effet de la dexaméthasone a été totale.

0057115

Il a par ailleurs été constaté qu'utilisé seul, les produits testés ne provoquent aucun effet du type glucocorticoïde.

Conclusion :

Les produits étudiés présentent une activité anti glucocorticoïde très marquée, tout en étant dépourvus d'activité glucocorticoïde.

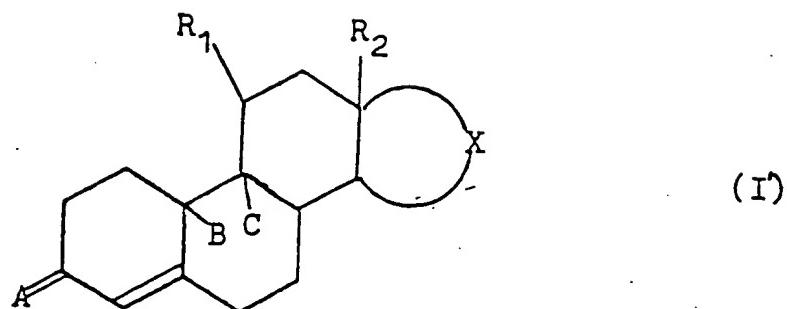
Compositions pharmaceutiques

On a préparé des comprimés répondant à la formule suivante:

Produit de l'exemple 4.....	50 mg
10 Excipient (talc, amidon, stéarate de magnésium)	
q.s. pour un comprimé terminé à.....	120 mg.

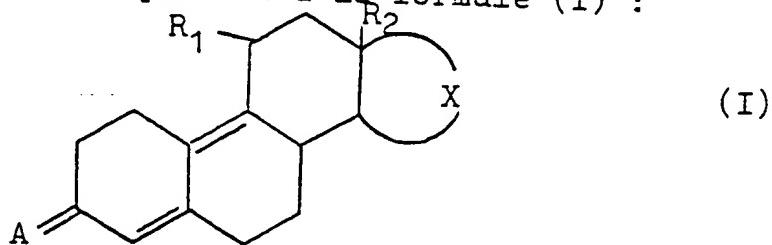
Revendications :

1) - Les composés de formule (I')



dans laquelle R_1 représente un radical organique renfermant de 1 à 18 atomes de carbone, contenant au moins un atome de 5 d'azote, de phosphore ou de silicium, l'atome immédiatement adjacent au carbone en 11 étant un atome de carbone, R_2 représente un radical hydrocarboné renfermant de 1 à 8 atomes de carbone. X représente le reste d'un cycle pentagonal ou hexagonal éventuellement substitué et éventuellement porteur 10 d'insaturation, le groupement $C = A$ en position 3 représente un groupement oxo, libre ou bloqué sous forme de cétal, un groupement C avec H et OH , , un groupement C avec H et $Oalc_1$, , un groupement C avec H et $O-CO-alc_2$, , un groupement $C = NOH$, un groupement $C=NO_alc_3$, ou un groupement CH_2 , alc_1 , alc_2 et alc_3 représentant un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone ou un groupement aralkyle renfermant de 15 7 à 15 atomes de carbone et B et C forment ensemble une double liaison ou un pont époxyde, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides.

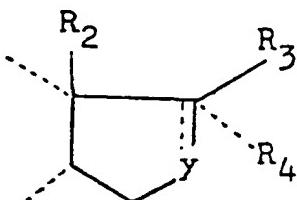
2) Les composés de formule (I') tels que définis à la 20 revendication 1, répondant à la formule (I) :



dans laquelle R_1 , R_2 , X et A sont définis comme à la revendication 1.

3) Les composés de formule (I') tels que définis à la revendication 1 ou 2, pour lesquels R_2 représente un radical méthyle.

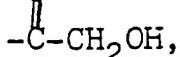
4) Les composés de formule (I') tels que définis à la revendication 1, 2 ou 3, pour lesquels X représente le reste d'un cycle de formule :



10 dans lequel R_2 conserve la même signification que dans la revendication 1, 2 ou 3, le trait pointillé en 16-17 symbolise la présence éventuelle d'une double liaison, Y représente un radical



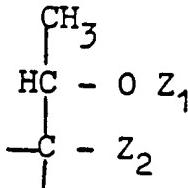
présente le nombre 1 ou 2, R_5 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone, un radical alkényle ou alkynyle renfermant de 2 à 8 atomes de carbone ou un radical aryle renfermant de 6 à 14 atomes de carbone ou un radical aralkyle renfermant de 7 à 15 atomes de carbone, R_6 , identique ou différent de R_5 , peut prendre l'une des valeurs indiquées pour R_5 et peut également représenter un radical hydroxyle, R_3 et R_4 identiques ou différents, représentent soit un atome d'hydrogène, soit un radical OH, Oalc₄, O-CO-alc₅, alc₄ et alc₅ représentant un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone ou 25 aralkyle renfermant de 7 à 15 atomes de carbone, soit un radical alkényle ou alkynyle renfermant de 2 à 8 atomes de carbone, soit un radical



soit un radical $-\text{COCH}_2\text{OCOalc}_6$, dans lequel alc₆ représente un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone éventuellement substitué ou un radical aralkyle renfermant de 7 à 15 atomes de carbone, soit un radical $\text{CO-CO}_2\text{H}$, ou

CO-CO₂-alc₇ dans lequel alc₇ représente un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone, soit un radical

H .
| .
-C=O, soit un radical -C=O, dans lequel alc₈ représente un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone ou un radical aralkyle renfermant de 7 à 15 atomes de carbone, soit un radical -C≡N, soit R₃ et R₄ forment ensemble un radical



10 dans lequel Z₁ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical acyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone et Z₂ un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone.

15 5) Les composés de formule (I') tels que définis à la revendication 4, pour lesquels le cycle D ne porte pas d'insaturation éthylénique, R₅ et R₆ représentent un atome d'hydrogène et n est égal à 1.

6) Les composés de formule (I') tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 5, pour lesquels C = A représente un groupement oxo.

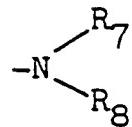
20 7) Les composés de formule (I') tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 6, pour lesquels R₁ représente un radical hydrocarboné renfermant de 1 à 18 atomes de carbone et contenant au moins un atome d'azote.

25 8) Les composés de formule (I') tels que définis à la revendication 7, pour lesquels R₁ représente un radical alkyle primaire, secondaire ou tertiaire, renfermant de 1 à 8 atomes de carbone, comportant un ou plusieurs hétéroatomes choisis dans le groupe constitué par l'oxygène, l'azote et le soufre, dont au moins un atome d'azote ou substitué par un hétérocycle comportant au moins un atome d'azote.

30 9) Les composés de formule (I') tels que définis à la revendication 7, pour lesquels R₁ représente un radical hétérocyclique comportant au moins un atome d'azote, éventuellement substitué par un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone.

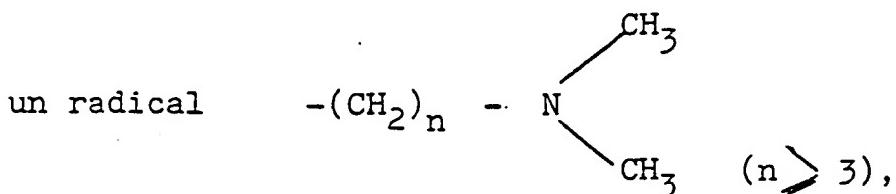
35 10) Les composés de formule (I') tels que définis à la revendication 7,

dication 7, pour lesquels R₁ représente un radical aryle ou aralkyle portant une fonction amine

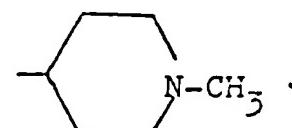
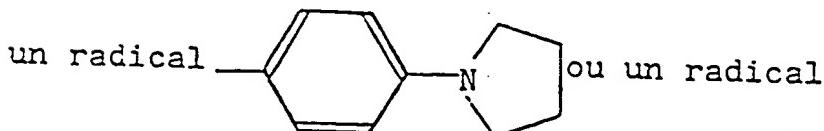
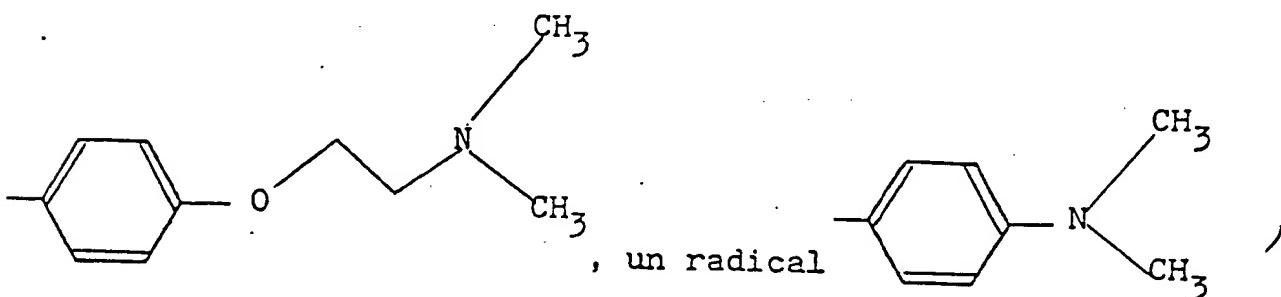


dans laquelle R₇ et R₈ représentent un radical alkyle renfermant 5 de 1 à 8 atomes de carbone ou un radical alkyle primaire, secondaire ou tertiaire renfermant de 1 à 8 atomes de carbone, comportant un ou plusieurs hétéroatomes choisi dans le groupe constitué par l'oxygène, l'azote et le soufre, dont au moins un atome d'azote, ou substitué par un hétérocycle comportant au moins un atome d'azote.

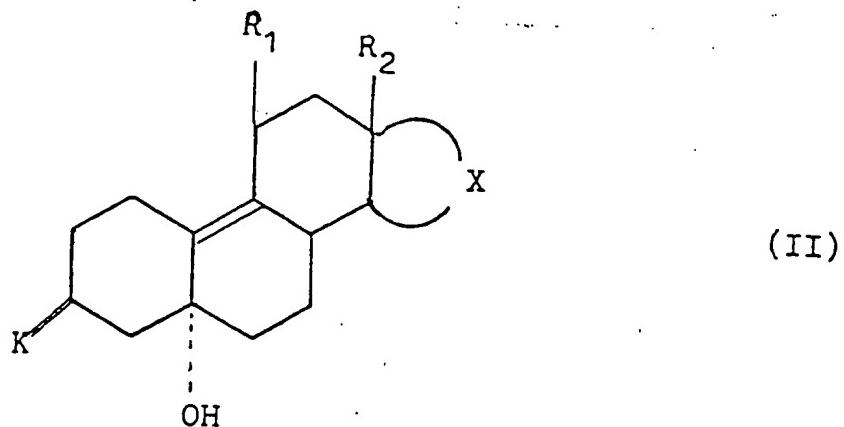
11) Les composés de formule (I') tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 10, pour lesquels R₁ représente un radical 2,3 ou 4-pyridyle,



15 un radical :



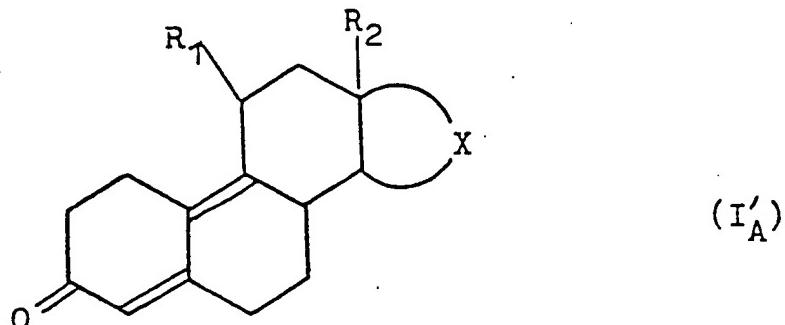
- 12) Les composés de formule (I'), tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 11, dans lesquels R₁ comporte un atome d'azote oxydé.
- 13) L'un quelconque des composés de formule (I') dont les noms suivent :
- 11β-/4-(N,N-diméthyl amino éthyloxy)phényl/17β-hydroxy 17α-(prop-1-ynyl)estra 4,9-dièn-3-one ;
 - 11β-(4-diméthyl amino phényl)17β-hydroxy 17α-prop-1-ynyl)estra 4,9-dièn-3-one ;
 - 10 - N-oxyde du 21-chloro 17β-hydroxy 11β-(4-diméthylaminophényl) (17α)19-nor prena 4,9-dièn-20-yn-3-one ;
 - N-oxyde du 21-chloro 9α,10α-époxy 17β-hydroxy 11β-(4-diméthylaminophényl)(17α)19-nor pregn-4-én 20-yn-3-one ;
 - 17β-hydroxy 11β-(4-diméthylaminophényl) 17α-(prop-2-ynyl)estra 4,9-dièn-3-one ;
 - 15 - N-oxyde de 17β-hydroxy 11β-(4-diméthylaminophényl)17α-(prop-1-ynyl)estra 4,9-dièn-3-one.
- 14) A titre de médicaments, les composés définis à l'une quelconque des revendications 1 à 13, pharmaceutiquement acceptables, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables.
- 15) Les compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif au moins un médicament défini à la revendication 14.
- 16) - Procédé de préparation des composés de formule (I') tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 13, caractérisé en ce que l'on soumet un composé de formule générale (II) :



dans laquelle K représente un groupement cétonique bloqué
30 sous forme de cétal, de thiocétal, d'oxime ou de méthyloxime,

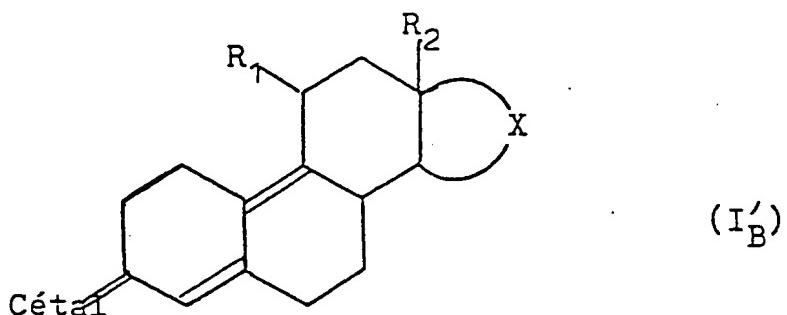
R_1 , R_2 et X conservent la même signification que dans la revendication 1, à l'action d'un agent de déshydratation susceptible de libérer la fonction cétone, pour obtenir un composé de formule (I'_A) :

5



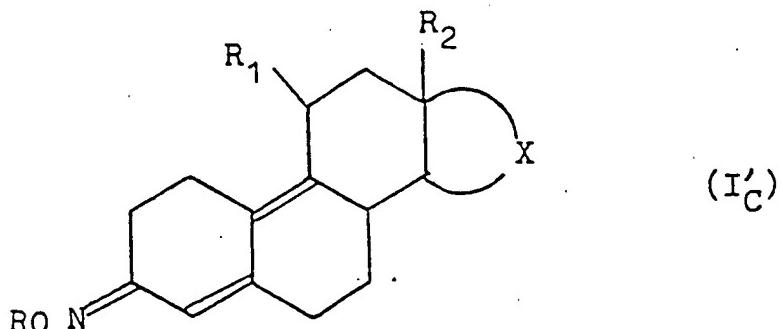
que l'on soumet, le cas échéant,
soit à l'action d'un agent de cétalisation pour obtenir le
composé de formule (I'_B) dans laquelle la fonction cétone
en 3 est bloquée sous forme de cétal,

10



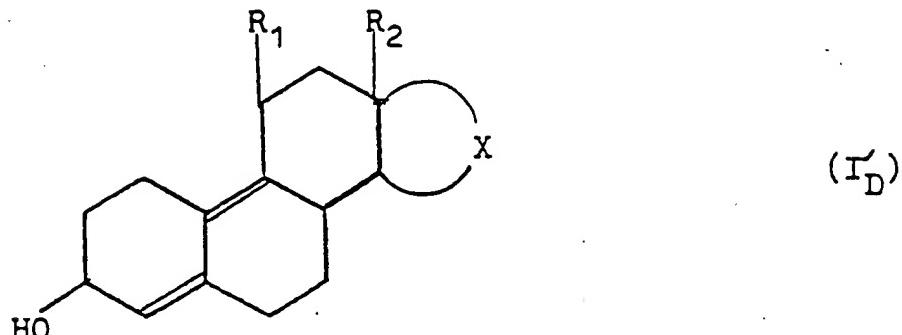
soit à l'action de l'hydroxylamine NH_2OH libre, ou bloquée
sous forme $\text{NH}_2\text{O-alc}_3$ dans laquelle alc_3 conserve sa signifi-
cation de la revendication 1, pour obtenir le composé de
formule (I'_C) :

15

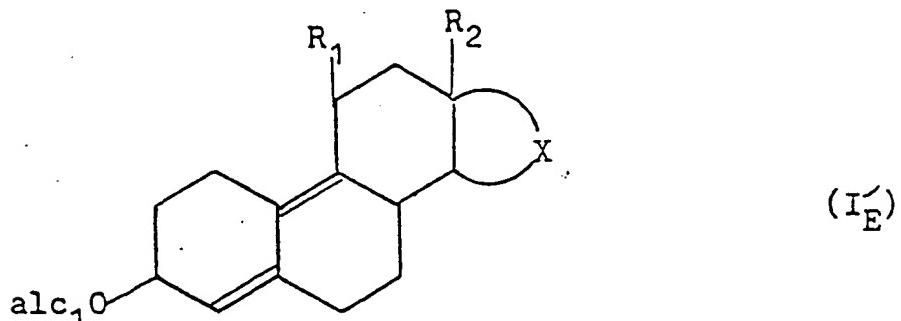


dans laquelle R représente un atome d'hydrogène ou un grou-

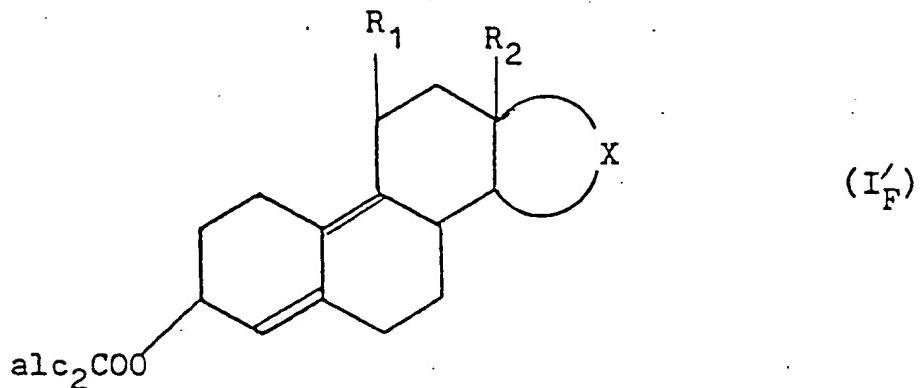
soit à l'action d'un agent de réduction capable de réduire sélectivement la fonction cétone pour obtenir le composé de formule (I'_D)



5 que l'on soumet, le cas échéant, ou bien à l'action d'un agent d'éthérification susceptible d'introduire le radical alc₁ pour obtenir un composé de formule (I'_E)



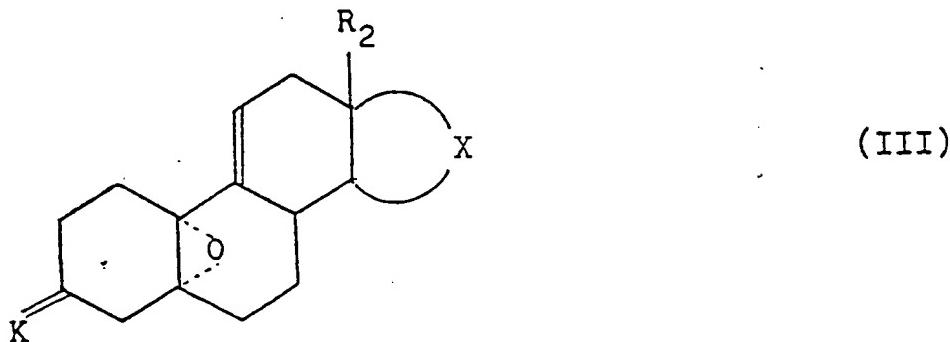
ou bien à l'action d'un agent d'estérification susceptible 10 d'introduire le groupement CO alc₂ dans lequel alc₂ conserve la signification de la revendication 1, pour obtenir un composé de formule (I'_F) :



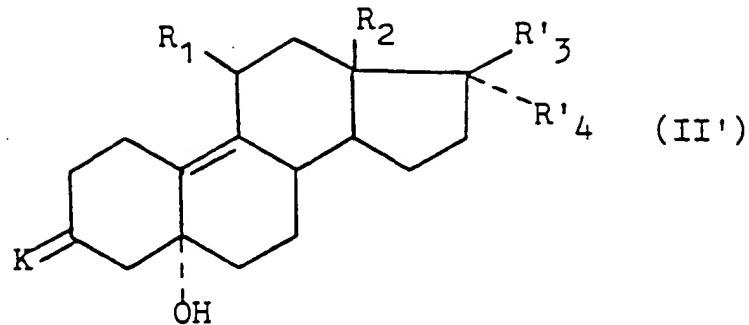
ou, composé de formule (I'_A), que l'on transforme, le cas 15 échéant, selon les méthodes connues, en dérivé pour lequel

C=A représente un groupement CH_2 et, composé de formules (I'_A), (I'_B), (I'_C), (I'_D), (I'_E) ou (I'_F) que, le cas échéant, l'on soumet à l'action d'un acide pour obtenir un sel, ou à l'action d'un agent d'oxydation, pour obtenir
 5 soit, si le radical R₁ comporte un atome d'azote, un dérivé comportant en 11β un radical dont l'atome d'azote est oxydé et dans lequel les radicaux B et C forment éventuellement un pont époxyde, soit, si le radical R₁ ne comporte pas d'atome d'azote, un dérivé dans lequel les radicaux B et C forment un 10 pont époxyde, et, composé dans lequel à la fois le radical R₁ comporte un atome d'azote oxydé et B et C forment ensemble un pont époxyde que, le cas échéant, l'on réduit sélectivement au niveau de l'atome d'azote oxydé contenu dans le radical R₁ et que, le cas échéant, l'on soumet à l'action d'un acide pour 15 obtenir un sel.

- 17) - Procédé de préparation selon la revendication 16, caractérisé en ce que le composé de départ utilisé est un composé dans lequel X est défini comme dans la revendication 4.
- 20 18) - Procédé selon la revendication 16 ou 17, caractérisé en ce que le produit de départ de formule (II) est préparé en soumettant un composé de formule (III)

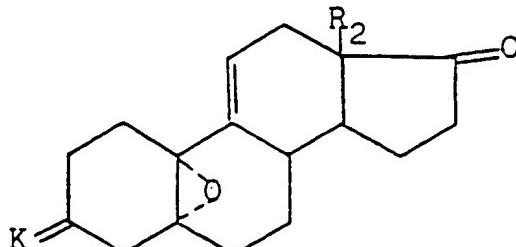


- à l'action d'un composé choisi dans le groupe constitué par
 25 les composés de formule $(\text{R}_1)_2\text{CuLi}$, de formule R_1MgHal et de formule R_1Li , dans laquelle R₁ conserve la même signification que dans la revendication 1 et Hal représente un atome d'halogène, le cas échéant, en présence d'halogénure cuivreux, pour obtenir le composé de formule (II) correspondant.
- 30 19) Procédé selon la revendication 16 ou 17, caractérisé en ce que le produit de départ, répondant à la formule (II'),



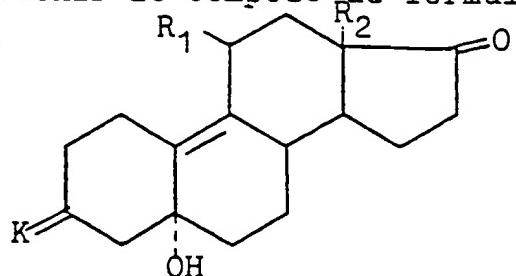
dans lequel R_1 , R_2 et K sont définis comme dans la revendication 16, R'_3 représente un radical hydroxy ou un radical OR_e , dans lequel R_e représente le reste alc_4 d'un groupement éther 5 ou $COalc_5$ d'un groupement ester, alc_4 et alc_5 étant définis comme à la revendication 4 et R'_4 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkényle ou alkynyle comportant de 2 à 8 atomes de carbone est préparé en soumettant un composé de formule (IV) :

10



(IV)

à l'action d'un composé choisi dans le groupe constitué par les composés de formule $(R_1)_2CuLi$, de formule R_1MgHal et de formule R_1Li , dans laquelle R_1 et Hal sont définis comme à la revendication 18, le cas échéant, en présence d'halogénure 15 cuivreux, pour obtenir le composé de formule (V) :



(V)

que l'on soumet soit à l'action d'un agent de réduction, pour obtenir le composé 17-hydroxy correspondant, soit à l'action d'un magnésien approprié, pour obtenir le composé 17 β -hydroxy 20 17 α -substitué correspondant, soit à l'action d'un dérivé organométallique tel qu'un lithien ou un dérivé de potassium, pour obtenir le composé 17 β -hydroxy 17 α -substitué correspondant, soit à l'action d'un agent de cyanuration, pour obtenir le

composé 17 β -cyano 17 α -hydroxy correspondant, dont on protège la fonction hydroxy, puis à l'action d'un dérivé organométallique tel que décrit précédemment, pour obtenir le composé 17 β -hydroxy 17 α -substitué correspondant, et que, le cas échéant, l'on soumet l'un ou l'autre des composés 17-hydroxy obtenus ci-dessus, à l'action d'un agent d'estérification ou d'éthérification, et que, le cas échéant, l'on soumet l'un ou l'autre des composés 17-substitués obtenus ci-dessus, dans lesquels le substituant en 17 comporte une triple liaison, à l'action d'un agent de réduction, pour obtenir l'éthylénique correspondant.

20) A titre de produits industriels nouveaux, les composés de formule (II) définis à la revendication 16.

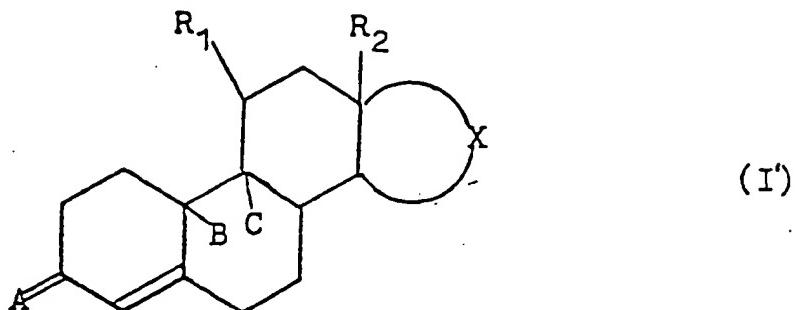
21) A titre de produits industriels nouveaux, les composés de formule (V) définis à la revendication 19.

22) A titre de produits industriels nouveaux, les produits dont les noms suivent :

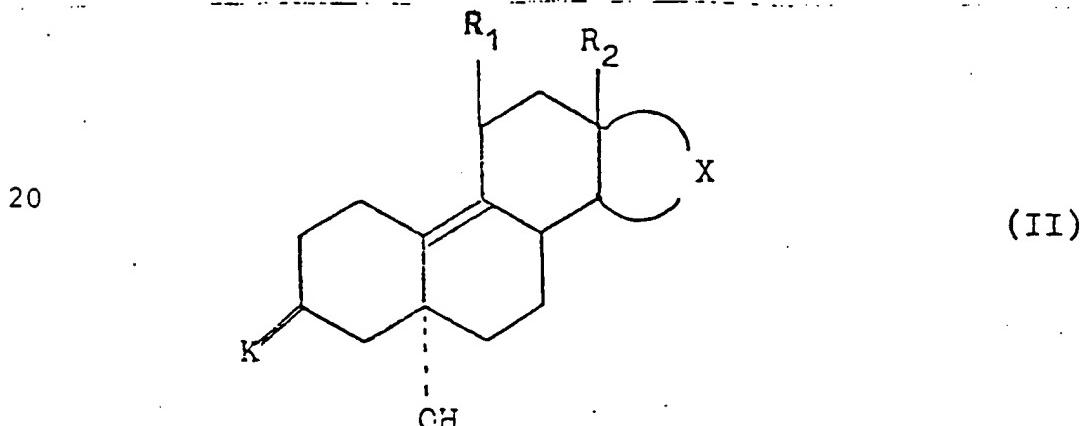
- le 11 β -/4-(triméthylsilyl) phényl/ 3,3-/1,2-éthane diyl bis (oxy)/17 α -(prop-1-ynyl) estr-9-èn 5 α ,17 β -diol,
- 20 - le 11 β -(4-pyridyl) 3,3-/1,2-éthane diyl bis (oxy)/ 17 α -(prop-1-ynyl) estr-9-èn 5 α ,17 β -diol,
- le 11 β -/3-(N,N-diméthylamino) propyl/ 3,3-/1,2-éthane diyl bis (oxy)/ 17 α -(prop-1-ynyl) estr-9-èn 5 α ,17 β -diol,
- le 11 β -(4-diméthylaminophényl) 3,3-/1,2-éthane diyl bis (oxy)/ 25 17 α -(prop-1-ynyl) estr-9-èn 5 α ,17 β -diol,
- le 3,3-/éthane diyl bis (oxy)/ 11 β -/4-(N,N-diméthylaminoéthyl-oxy) phényl/ 17 α -(prop-1-ynyl) estr-9-èn 5 α ,17 β -diol,
- le 21-chloro 3,3-/1,2-éthane diyl bis (oxy)/ 11 β -(4-diméthylaminophényl) (17 α) 19-nor pregn-9-èn-20-yn 5 α ,17 β -diol,
- 30 - le 11 β -(4-diméthylaminophényl) 3,3-/1,2-éthane diyl bis (oxy)/ 17 α -(prop-2-ynyl) estr-9-èn 5 α ,17 β -diol.
- la 3,3-/1,2-éthane diyl bis (oxy)/ 5 α , 10 α -époxy 17 α -/1-propynyl/ estr-9(11)-èn 17 β -ol.

Revendications :

1.- Procédé de préparation des composés de formule (I') :



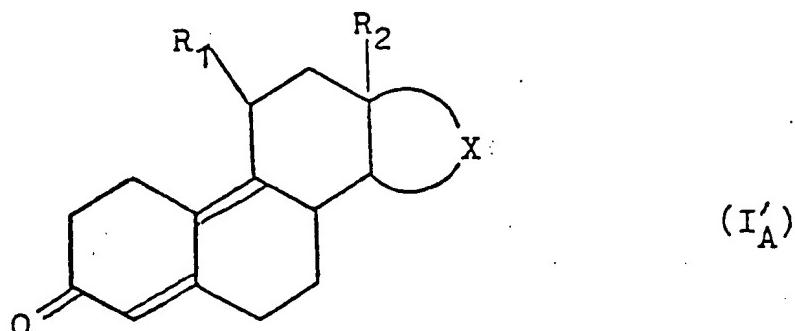
dans laquelle R_1 représente un radical organique renfermant de 1 à 18 atomes de carbone, contenant au moins un atome 5 d'azote, de phosphore ou de silicium, l'atome immédiatement adjacent au carbone en 11 étant un atome de carbone, R_2 représente un radical hydrocarboné renfermant de 1 à 8 atomes de carbone, X représente le reste d'un cycle pentagonal ou hexagonal éventuellement substitué et éventuellement porteur 10 d'insaturation, le groupement $C = A$ en position 3 représente un groupement oxo, libre ou bloqué sous forme de cétal, un groupement C , un groupement C , un groupement C , un groupement $C = NOH$, un groupement $C = NO - alc_3$, ou un groupement CH_2 , alc_1 , alc_2 et alc_3 représentant un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone ou un groupement aralkyle renfermant de 7 à 15 atomes de carbone et B et C forment ensemble une double liaison ou un pont époxyde, ainsi que de leurs sels d'addition avec les acides, caractérisé en ce que l'on soumet un composé de formule générale (II) :



dans laquelle K représente un groupement cétonique bloqué sous forme de cétal, de thiocétal, d'oxime ou de méthyloxime,

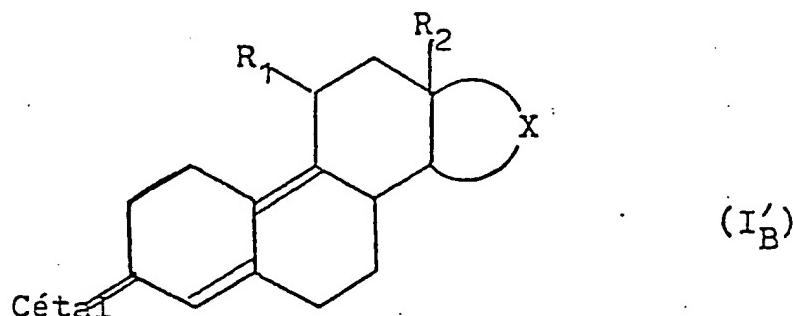
R_1 , R_2 et X conservent la même signification que précédemment , à l'action d'un agent de déshydratation susceptible de libérer la fonction cétone, pour obtenir un composé de formule (I'_A) :

5



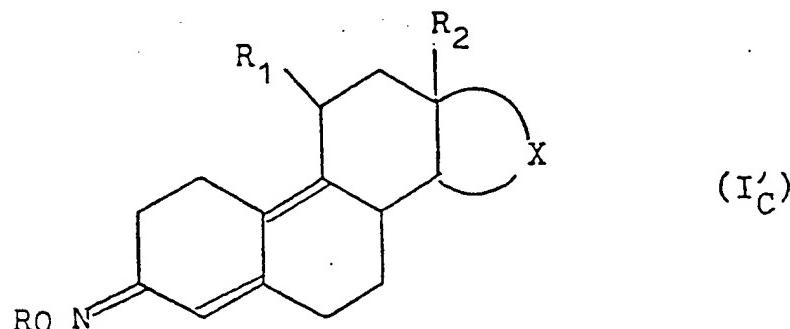
que l'on soumet , le cas échéant,
soit à l'action d'un agent de céttalisation pour obtenir le composé de formule (I'_B) dans laquelle la fonction cétone en 3 est bloquée sous forme de céttal,

10



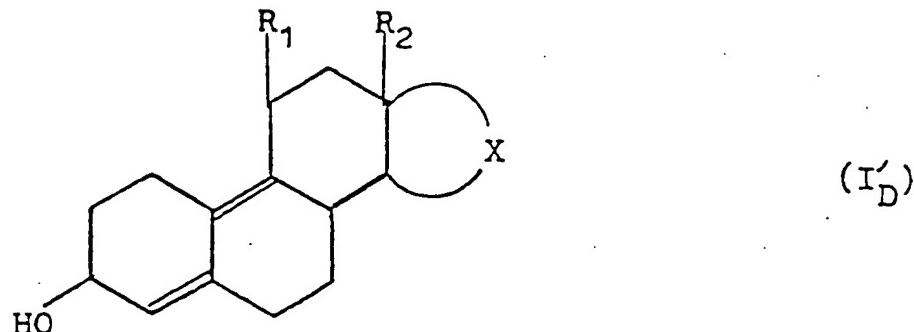
soit à l'action de l'hydroxylamine $NH_2 OH$ libre, ou bloquée sous forme $NH_2 O-alc_3$ dans laquelle alc_3 conserve sa signification précédente , pour obtenir le composé de formule (I'_C) :

15

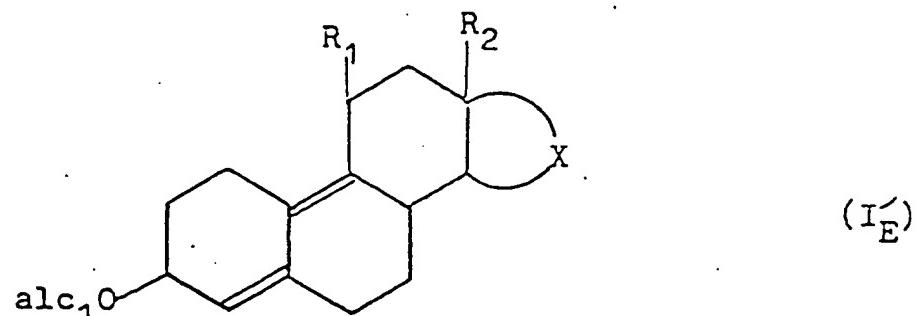


dans laquelle R représente un atome d'hydrogène ou un groupement alc_3 ,

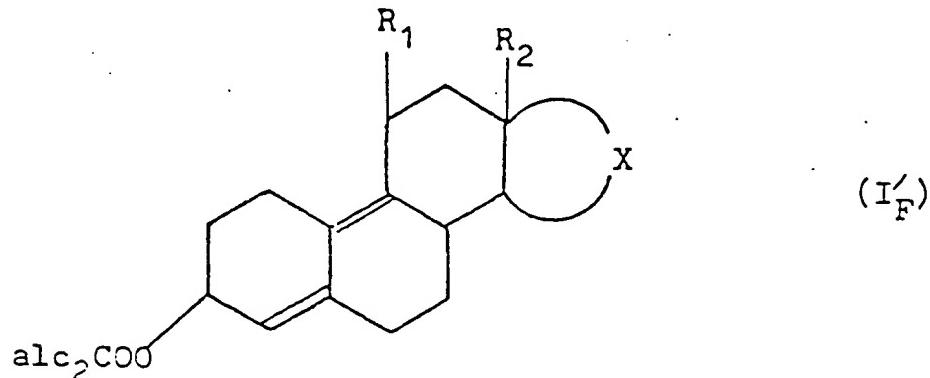
soit à l'action d'un agent de réduction capable de réduire sélectivement la fonction cétone pour obtenir le composé de formule (I'_D)



5 que l'on soumet, le cas échéant, ou bien à l'action d'un agent d'éthérification susceptible d'introduire le radical alc₁ pour obtenir un composé de formule (I'_E)

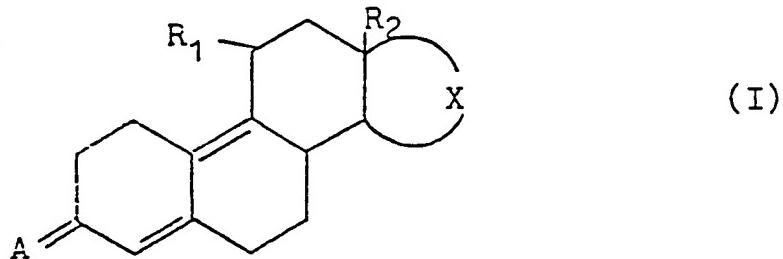


ou bien à l'action d'un agent d'estérification susceptible 10 d'introduire le groupement CO alc₂ dans lequel alc₂ conserve la signification précédente , pour obtenir un composé de formule (I'_F) :

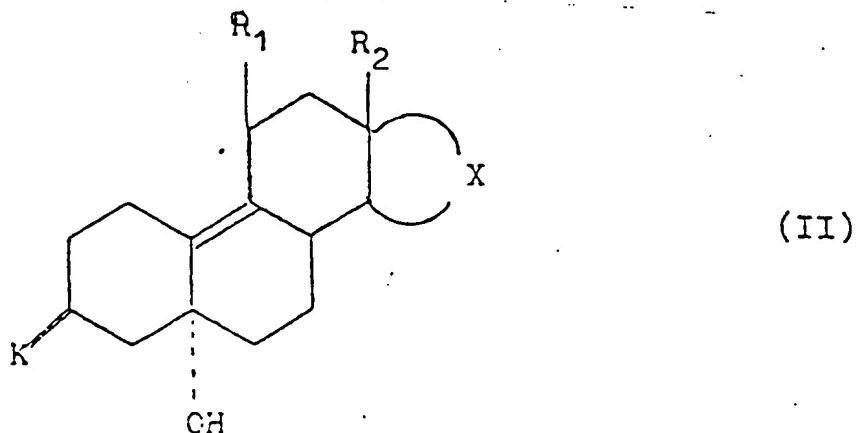


ou, composé de formule (I'_A), que l'on transforme, le cas 15 échéant, selon les méthodes connues, en dérivé pour lequel

- 500
- C=A représente un groupement CH_2 et, composé de formules (I'_A), (I'_B), (I'_C), (I'_D), (I'_E) ou (I'_F) que, le cas échéant, l'on soumet à l'action d'un acide pour obtenir un sel, ou à l'action d'un agent d'oxydation, pour obtenir soit, si le radical R₁ comporte un atome d'azote, un dérivé comportant en 11β un radical dont l'atome d'azote est oxydé et dans lequel les radicaux B et C forment éventuellement un pont époxyde, soit, si le radical R₁ ne comporte pas d'atome d'azote, un dérivé dans lequel les radicaux B et C forment un pont époxyde, et, composé dans lequel à la fois le radical R₁ comporte un atome d'azote oxydé et B et C forment ensemble un pont époxyde que, le cas échéant, l'on réduit sélectivement un niveau de l'atome d'azote oxydé contenu dans le radical R₁ et que, le cas échéant, l'on soumet à l'action d'un acide pour obtenir un sel.
- 15 2.- Procédé selon la revendication 1, pour la préparation des composés de formule (I'), tels que définis à la revendication 1, répondant à la formule (I) :

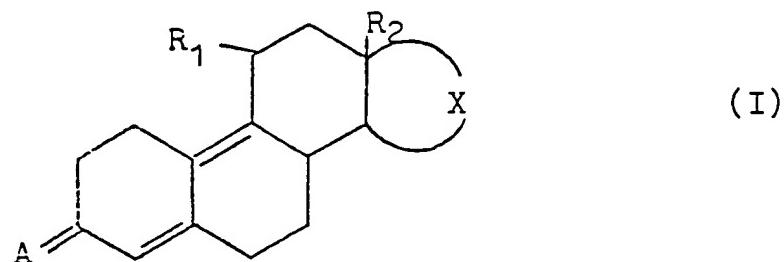


dans laquelle R₁, R₂, X et A sont définis comme à la revendication 1, caractérisé en ce que l'on soumet un composé de formule générale (II) :

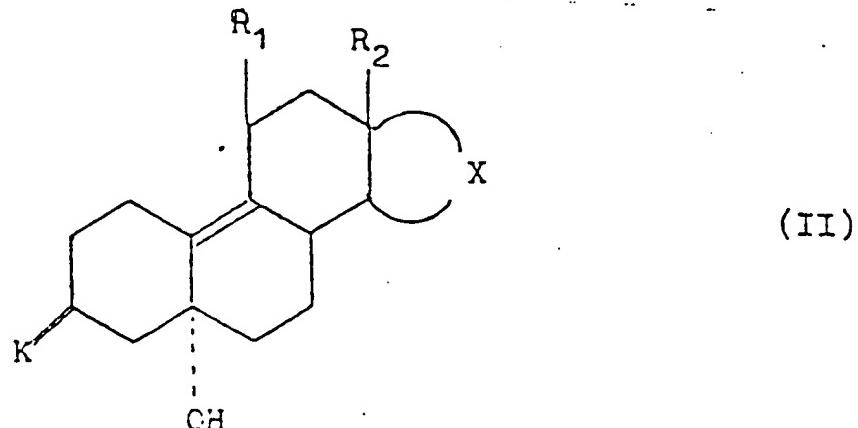


dans laquelle K représente un groupement cétonique bloqué sous forme de cétal, de thiocétal, d'oxime ou de méthyloxime,

- C=A représente un groupement CH_2 et, composé de formules (I'_A), (I'_B), (I'_C), (I'_D), (I'_E) ou (I'_F) que, le cas échéant, l'on soumet à l'action d'un acide pour obtenir un sel, ou à l'action d'un agent d'oxydation, pour obtenir soit, si le radical R_1 comporte un atome d'azote, un dérivé comportant en 11β un radical dont l'atome d'azote est oxydé et dans lequel les radicaux B et C forment éventuellement un pont époxyde, soit, si le radical R_1 ne comporte pas d'atome d'azote, un dérivé dans lequel les radicaux B et C forment un pont époxyde, et, composé dans lequel à la fois le radical R_1 comporte un atome d'azote oxydé et B et C forment ensemble un pont époxyde que, le cas échéant, l'on réduit sélectivement un niveau de l'atome d'azote oxydé contenu dans le radical R_1 et que, le cas échéant, l'on soumet à l'action d'un acide pour obtenir un sel.
- 15 2.- Procédé selon la revendication 1, pour la préparation des composés de formule (I'), tels que définis à la revendication 1, répondant à la formule (I) :



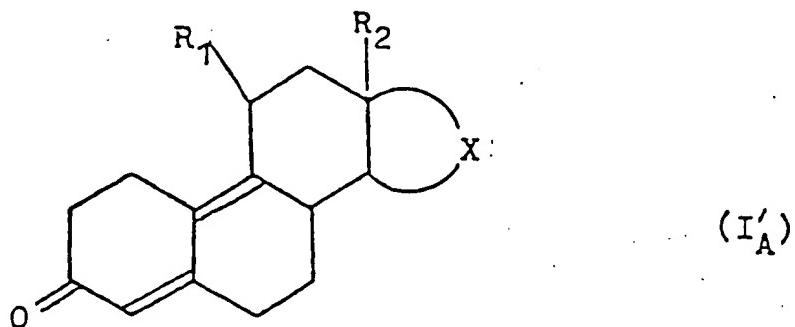
dans laquelle R_1 , R_2 , X et A sont définis comme à la revendication 1, caractérisé en ce que l'on soumet un composé de formule générale (II) :



dans laquelle K représente un groupement cétonique bloqué

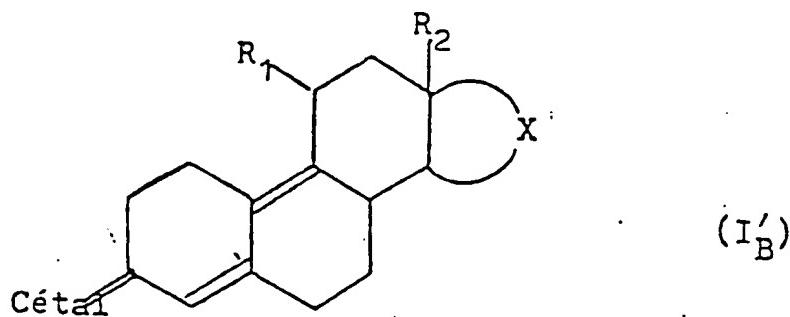
R₁, R₂ et X conservent la même signification que précédemment , à l'action d'un agent de déhydratation susceptible de libérer la fonction cétone, pour obtenir un composé de formule (I'_A) :

5



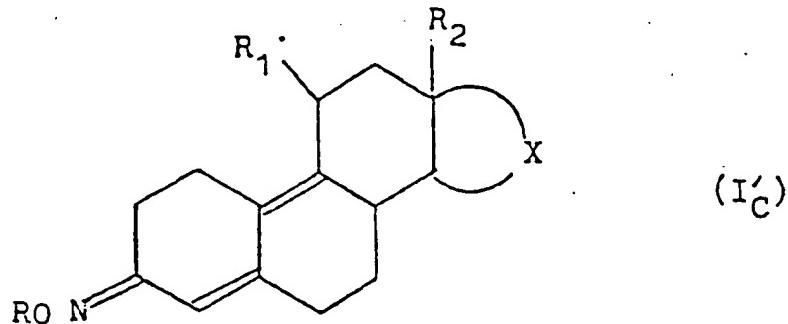
que l'on soumet , le cas échéant,
soit à l'action d'un agent de céatalisation pour obtenir le composé de formule (I'_B) dans laquelle la fonction cétone en 3 est bloquée sous forme de céatal,

10



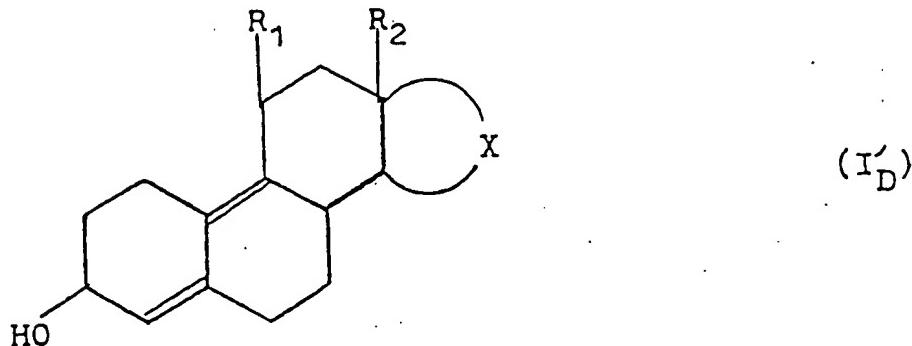
soit à l'action de l'hydroxylamine NH₂ OH libre, ou bloquée sous forme NH₂ O-alc₃ dans laquelle alc₃ conserve sa signification précédente , pour obtenir le composé de formule (I'_C) :

15

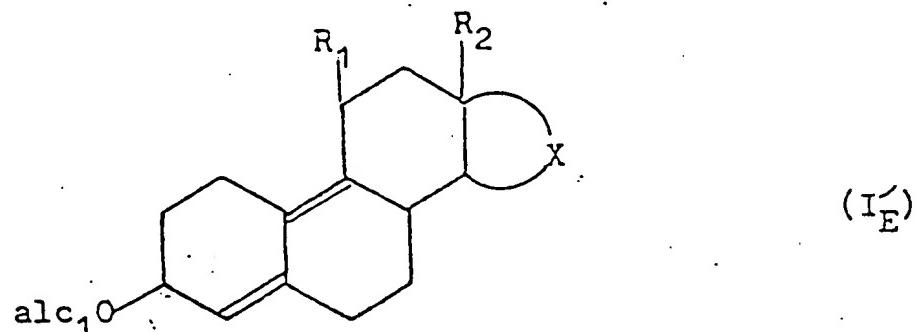


dans laquelle R représente un atome d'hydrogène ou un groupement alc₃,

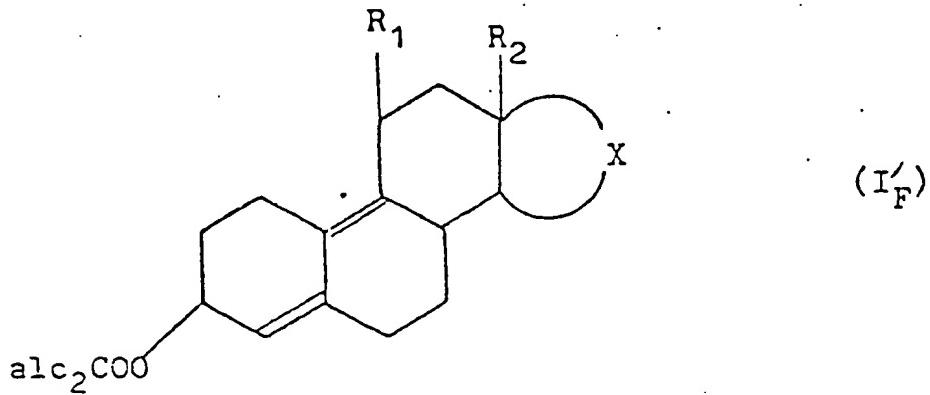
soit à l'action d'un agent de réduction capable de réduire sélectivement la fonction cétone pour obtenir le composé de formule (I'_D)



que l'on soumet, le cas échéant, ou bien à l'action d'un agent d'éthérification susceptible d'introduire le radical alc₁ pour obtenir un composé de formule (I'_E)



ou bien à l'action d'un agent d'estérification susceptible d'introduire le groupement CO alc₂ dans lequel alc₂ conserve la signification précédente, pour obtenir un composé de formule (I'_F) :



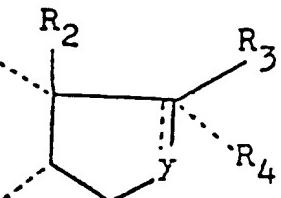
ou, composé de formule (I'_A), que l'on transforme, le cas échéant, selon les méthodes connues, en dérivé pour lequel

C=A représente un groupement CH_2 et, composé de formules (I'_A), (I'_B), (I'_C), (I'_D), (I'_E) ou (I'_F) que, le cas échéant, l'on soumet à l'action d'un acide pour obtenir un sel.

3.- Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on utilise au départ, un composé de formule (II), dans laquelle R_2 représente un radical méthyle.

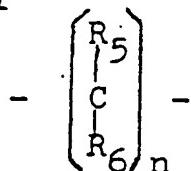
4.- Procédé selon la revendication 1 ou 3, caractérisé en ce que l'on utilise au départ, un composé de formule (II), dans laquelle X représente le reste d'un cycle de formule

10



dans lequel R_2 conserve la même signification que dans la revendication 1 ou 3, le trait pointillé en 16-17 symbolise la présence éventuelle d'une double liaison, Y représente un radical

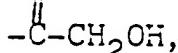
15



dans lequel n re-

présente le nombre 1 ou 2, R_5 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone, un radical alkényle ou alkynyle renfermant de 2 à 8 atomes de carbone un radical aryle renfermant de 6 à 14 atomes de carbone, ou un radical aralkyle renfermant de 7 à 15 atomes de carbone, R_6 , identique ou différent de R_5 , peut prendre l'une des valeurs indiquées pour R_5 et peut également représenter un radical hydroxyle, R_3 et R_4 identiques ou différents, représentent soit un atome d'hydrogène, soit un radical OH, Oalc₄, O-CO-alc₅, alc₄ et alc₅ représentant un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone ou aralkyle renfermant de 7 à 15 atomes de carbone, soit un radical alkényle ou alkynyle renfermant de 2 à 8 atomes de carbone, soit un radical O

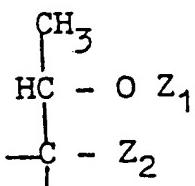
20



soit un radical $-\text{COCH}_2\text{OCOalc}_6$, dans lequel alc₆ représente un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone éventuellement substitué ou un radical aralkyle renfermant de 7 à 15 atomes de carbone, soit un radical CO-CO₂H, cu

CO-CO₂-alc₇, dans lequel alc₇ représente un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone, soit un radical

H
-C=O, soit un radical -C=O, dans lequel alc₈ représente un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone ou un radical aralkyle renfermant de 7 à 15 atomes de carbone, soit un radical -C≡N, soit R₃ et R₄ forment ensemble un radical



dans lequel Z₁ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical acyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone et Z₂ un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone.

5.- Procédé selon l'une quelconque des revendications 1, 3 ou 4, caractérisé en ce que l'on utilise au départ, un composé de formule (II), dans laquelle le cycle D ne porte pas d'insaturation éthylénique, R₅ et R₆ représentent un atome d'hydrogène et n est égal à 1.

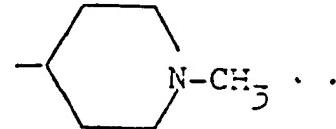
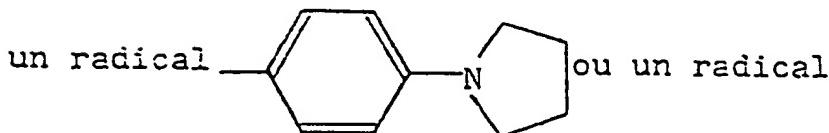
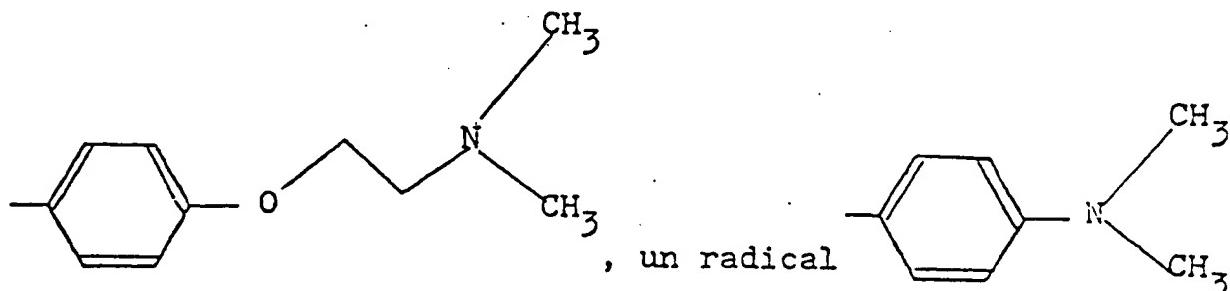
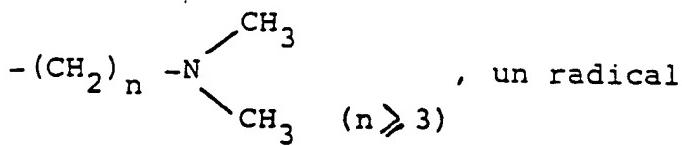
6.- Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 et 3 à 5, caractérisé en ce que l'on utilise au départ, un composé de formule (II), dans laquelle R₁ représente un radical hydrocarboné renfermant de 1 à 18 atomes de carbone et contenant au moins un atome d'azote.

7.- Procédé selon la revendication 6, caractérisé en ce que l'on utilise au départ, un composé de formule (II), dans laquelle R₁ est choisi dans le groupe constitué par un radical alkyle primaire, secondaire ou tertiaire, renfermant de 1 à 8 atomes de carbone, comportant un ou plusieurs hétéroatomes choisis dans le groupe constitué par l'oxygène, l'azote et le soufre, dont au moins un atome d'azote, ou substitué par un hétérocycle comportant au moins un atome d'azote, un radical hétérocyclique comportant au moins un atome d'azote, éventuellement substitué par un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone, un radical

aryl ou aralkyle portant une fonction amine -N(R₇)₂, dans laquelle R₇ et R₈ représentent un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone ou un radical alkyle primaire, secondaire

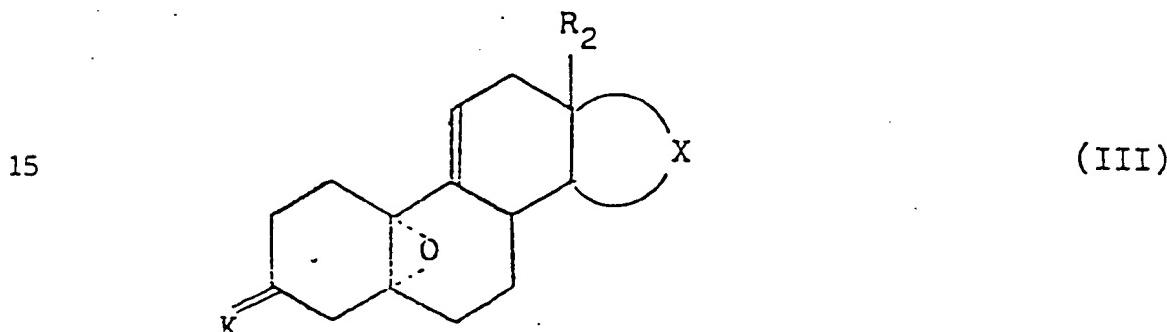
35

ou tertiaire renfermant de 1 à 8 atomes de carbone, comportant un ou plusieurs hétéroatomes choisi dans le groupe constitué par l'oxygène, l'azote et le soufre, dont au moins un atome d'azote, ou substitué par un hétérocycle comportant au moins un 5 atome d'azote, un radical 2, 3 ou 4-pyridine, un radical



8.- Procédé selon l'une quelconque des revendications 3 à 7, pour 10 la préparation des composés de formule (I), telle que définie à la revendication 2.

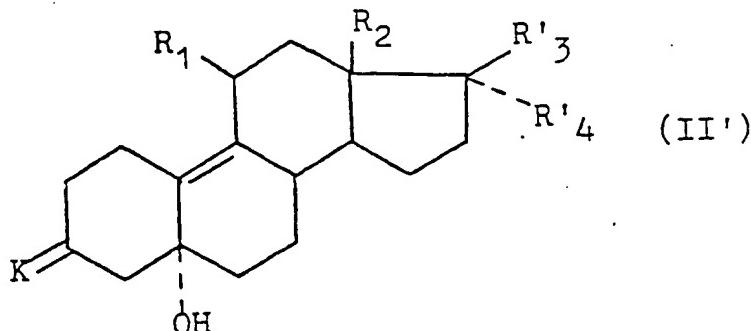
9.- Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisé en ce que le produit de départ de formule (II) est préparé en soumettant un composé de formule (III) :



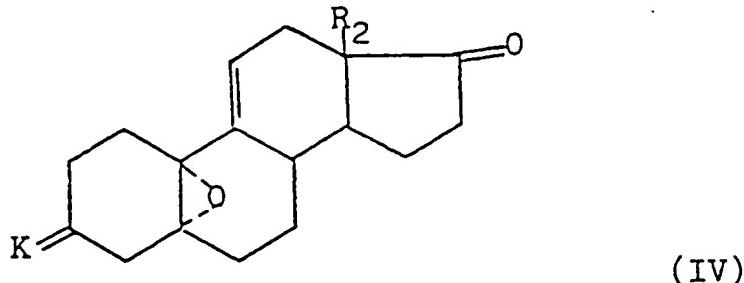
à l'action d'un composé choisi dans le groupe constitué par les composés de formule $(\text{R}_1)_2 \text{Cu Li}$, de formule $\text{R}_1\text{Mg Hal}$ et de formule R_1Li , dans laquelle R_1 conserve la même signification

que dans la revendication 1 et Hal représente un atome d'halogène, le cas échéant, en présence d'halogénure cuivreux, pour obtenir le composé de formule (II) correspondant.

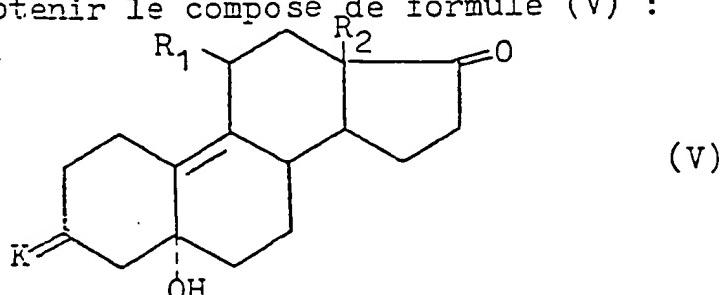
10.- Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 8,
5 caractérisé en ce que le produit de départ, répondant à la formule (II'),



dans lequel R₁, R₂ et K sont définis comme dans la revendication 1 , R'₅ représente un radical hydroxy ou un radical OR_e,
10 dans lequel R_e représente le reste alc₄ d'un groupement éther ou COalc₅ d'un groupement ester, alc₄ et alc₅ étant définis comme à la revendication 1 et R'₄ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkényle ou alkynyle comportant de 2 à 8
15 atomes de carbone est préparé en soumettant un composé de formule (IV) :



à l'action d'un composé choisi dans le groupe constitué par les composés de formule (R₁)₂CuLi, de formule R₁MgHal et de formule R₁Li, dans laquelle R₁ et Hal sont définis comme à la 20 revendication 9 , le cas échéant, en présence d'halogénure cuivreux, pour obtenir le composé de formule (V) :



que l'on soumet soit à l'action d'un agent de réduction, pour obtenir le composé 17-hydroxy correspondant, soit à l'action

- d'un magnésien approprié, pour obtenir le composé 4 β -hydroxy 17 α -substitué correspondant, soit à l'action d'un dérivé organométallique tel qu'un lithien ou un dérivé de potassium, pour obtenir le composé 17 β -hydroxy 17 α -substitué correspondant,
- 5 soit à l'action d'un agent de cyanuration, pour obtenir le composé 17 β -cyano 17 α -hydroxy correspondant, dont on protège la fonction hydroxy, puis à l'action d'un dérivé organométallique tel que décrit précédemment, pour obtenir le composé 17 β -hydroxy 17 α -substitué correspondant, et que, le cas
- 10 échéant, l'on soumet l'un ou l'autre des composés 17-hydroxy obtenus ci-dessus, à l'action d'un agent d'estérification ou d'éthérification, et que, le cas échéant, l'on soumet l'un ou l'autre des composés 17-substitués obtenus ci-dessus, dans lesquels le substituant en 17 comporte une triple liaison, à
- 15 l'action d'un agent de réduction, pour obtenir l'éthylénique correspondant.
- 11.- Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que l'on prépare l'un quelconque des composés de formule (I') dont les noms suivent :
- 20 - 11 β -[4-(N,N-diméthyl amino éthyloxy)phényl]17 β -hydroxy 17 α -(prop-1-ynyl)estra 4,9-dièn-3-one ;
- 11 β -(4-diméthyl amino phényl)17 β -hydroxy 17 α -prop-1-ynyl)estra 4,9-dièn-3-one ;
- N-oxyde du 21-chloro 17 β -hydroxy 11 β -(4-diméthylaminophényl)
- 25 (17 α)19-nor pregra 4,9-dièn-20-yn-3-one ;
- N-oxyde du 21-chloro 9 α ,10 α -époxy 17 β -hydroxy 11 β -(4-diméthylaminophényl)(17 α)19-nor pregn-4-én 20-yn-3-one ;
- 17 β -hydroxy 11 β -(4-diméthylaminophényl) 17 α -(prop-2-ynyl)estra 4,9-dièn-3-one ;
- 30 - N-oxyde de 17 β -hydroxy 11 β -(4-diméthylaminophényl)17 α -(prop-1-ynyl)estra 4,9-dièn-3-one.